



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RATLARDA BİLATERAL ANA KAROTİD ARTER
OKLÜZYONU İLE OLUŞTURULAN SEREBRAL İSKEMİ VE
REPERFÜZYON MODELİNDE KARVAKROLÜN
NÖROPROTEKTİF ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mustafa BAŞARAN
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Arif ÖNDER**

Malatya-2017

TEZ ONAYI

T.C. Sağlık Bakanlığına

Bu alışma jürimiz tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Rehber Eğitim Görevlisi: Prof. Dr. Arif ÖNDER

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi
Anabilim Dalı

Üye:

Üye:

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ii
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
RESİM DİZİNİ.....	xii
TEŞEKKÜR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. İnsidans	3
2.3. Prevelans.....	3
2.4. Beyin vasküler anatomisi.....	4
2.5. Serebral İnmede Risk faktörleri.....	8
2.5.1 Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	9
2.5.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	9
2.6. İnmenin Alt Tipleri	14
2.6.1. Arteryal trombüse bağlı	14
2.6.2. Küçük damar hastalığı	14
2.6.3. Kalp kaynaklı emboli.....	14
2.6.4. Başka nedenler	14
2.6.5. Hemorajik	14
2.6.6. Hipertansiyon ilişkili küçük damar hastalığı (hemorajik tip)	14
2.6.7. Serebral amiloid anjiopati	14
2.6.8. Kanama diatezi.....	14
2.6.9. Vasküler malformasyon	15
2.6.10. Diğer nedenler.....	15
2.7.Trial Of Org 10172 in Acute Stroke Treatment(Toast) Sınıflandırması	15

2.7.1- Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli)	15
2.7.2. Kardiyoemboli	16
2.7.3. Küçük damar oklüzyonu (laküner infarktlar).....	17
2.7.4.Diğer belirlenen etiyolojiler	18
2.7.5. Sebebi belirlenemeyen etiyolojiler.....	18
2.8. İnmenin Fizyopatolojisi.....	18
2.9. İnmenin patolojisinde rol alan mekanizmalar	19
2.9.1.Serebral hipoperfüzyon	19
2.9.2.Oksidatif stres	20
2.9.3. İskeminin neden olduğu mikrovasküler zedelenme.....	21
2.9.4.Kan-beyin bariyerinin bozulması.....	21
2.9.5. Eksitotoksite.....	22
2.9.6. Hemostaz.....	22
2.9.7.İskemide inflamasyon	22
2.9.8.Hücrel biyoenerji azlığı	24
2.9.9.Apoptozis	24
2.10. İnme sonrası reperfüzyon zararları	24
2.10.1.Hidrostatik zedelenme.....	25
2.10.2.Bağıışıklık sistemi ve trombosit kökenli faktörlere sekonder zedelenme.....	25
2.10.3.Eksitotoksite.....	25
2.10.4.Peroksinitrit sentezi.....	26
2.11. İskemik İnmede Klinik	26
2.11.1. İnternal karotiste kan akımının bozulması	26
2.11.2. Ön serebral arter oklüzyonu	26
2.11.3. Orta serebral arterin oklüzyonu.....	27
2.11.4.Posterior serebral arterin oklüzyonu	28
2.11.5.Laküner enfarktlar.....	28
2.11.6.Water-shed iskemiler	28
2.11.7.Serebellar arterlerin oklüzyonları.....	29
2.11.8.Ponsa ait iskemiler	30
2.11.9.Talamusu ilgilendiren enfarktlar	30
2.12. İskemik İnmelerde Tanı.....	31
2.12.1 Anamnez ve nörolojik muayene	31
2.12.2 Laboratuvar	31
2.12.3 Radyoloji:.....	31

2.13. İskemik İnmelerde Tedavi	32
2.13.1. Antiagregan tedavi	32
2.13.2. Antikoagülan tedavi	32
2.13.3. Trombolitik tedavi	32
2.13.4. Serebral ödem ve dekompresif cerrahi.....	32
2.13.5. Trombektomi.....	33
2.13.6. Noroproteksiyon	33
2.14. Karvakrol.....	33
2.14.1. Karvakrol' ün kimyasal özellikleri	35
2.14.2. Karvakrol' ün antioksidan etkisi	36
3. MATERİYAL VE METOT	37
3.1. Anestezi	37
3.2. Biyokimyasal Yöntemler	38
3.2.1. Örneklerin alınması ve hazırlanması.....	38
3.2.2. Homojenatların hazırlanması	38
3.2.3. Doku tiyobarbütirik asit reaktif substans (TBARS) düzeylerinin ölçümü.....	39
3.2.4. Doku süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ölçümü	39
3.2.5. Doku glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivite ölçümü.....	39
3.2.6. Doku katalaz (CAT) enzim aktivitesinin ölçümü	40
3.2.7. Redükte glutasyon (GSH) ölçümü	40
3.2.8. Doku protein ölçümü	40
3.3. Elisa Çalışması Metod	40
4. BULGULAR	42
4.1. Biyokimyasal Bulgular	42
4.2. Eliza Bulguları	42
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ	52
KAYNAKLAR.....	53

ÖZET

Serebral iskemi gelişmiş toplumlarda kanser ve kalp damar hastalıklardan sonra ensik üçüncü ölüm nedenidir. İnmenin tedavisine baktığımızda özellikle son yıllarda en önemli tedavi protokollerinden biride nöroprotektif tedavidir ve bu tedavi ile enfarkt sahasında meydana gelen hücre hasarını sınırlamaktadır. Antienflamatuar etkisi olan karvakrolün enfarkt gelişmiş serebral dokuda nöroprotektif etkinlik göstermektedir fakat bu etkisi yeterince moleküler düzeyde aydınlatılamamıştır. Bizim çalışmamızdaki amaç laboratuvar ortamında serebral dokuda global iskemi oluşturarak karvakrolün plazma TBARS, GSH, SOD, CAT, GPx, IL-1 BETA, IL-4 ve TNF-ALFA seviyelerine etkilerini araştırmaktır.

Herbiri on tane Wistar albino rat içeren 4 grup oluşturuldu. Anestezi ve analjeziyi takiben ilk iki guruptaki hayvanlarda bilateral karotis kominis arterleri 15 dk süre ile anevrizma klipsleri ile kleplendi. İskemi oluşturulan bu iki gurubun ilkinde (IR+karvakrol gurubu) 50mg/kg/gün karvakrol 15 gün süre ile verildi diğer iskemi oluşturulan guruba (IR gurubu) ise karvakrol'ün içinde çözöldüğü 50mg/kg/gün dozunda sadece CMV 15 gün süre ile verildi İskemi oluşturulmayan diğer iki guruba ise sadece karotis diseksiyonları oluşturulup tekrar sütüre edildi bu iki gurubun; ilkinde (karvakrol gurup) 50mg/kg/gün karvakrol 15 gün süre ile verildi iskemi oluşturulmayan ikinci guruba (kontrol gurup) ise 50mg/kg/gün sadece CMV 15 gün süre ile verildi. Bütün bu tedavilerden sonrası 15. günün sonunda, bütün bu grupların plazmaları alındı ve beyin dokuları çıkarıldı. Plazmaları incelenen ratların karvakrolün saydığımız parametreler üzerindeki olumlu etkileri ve etkilemediği parametreleri tablo ve grafiklerle sunuldu. Bu çalışmanın sonunda karvakrolün iskemi oluşturulmayan serebral doku üzerindeki olumlu etkileri istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermezken iskemi oluşturulan serebral doku üzerindeki olumlu etkilerinde anlamlı sonuçlar elde edildi.

Anahtar kelimeler: CAT, GPx, GSH, IL-1 beta, IL-4, SOD, Tbars, TNF-alfa,

ABSTRACT

Cerebral ischemia is the third leading cause of death after cancer and cardiovascular diseases in the developed societies. In recent years, one of the most important treatment protocols applied in stroke treatment is the neuroprotective treatment, which limits cell damage occurring within the area of infarct. The carvacrol, which has an anti-inflammatory effect, shows neuroprotective activity in cerebral tissue with an infarct, but this effect is not sufficiently elucidated at the molecular level. The aim of our study was to investigate the effects of carvacrol on plasma TBARS, GSH, SOD, CAT, GPx, IL-1 BETA, IL-4 and TNF-ALPHA levels in the cerebral tissue, by creating global ischemia in the laboratory conditions. Four groups, each containing ten Wistar albino rats, were formed. Following anesthesia and analgesia, bilateral carotis cominis arteries were clamped with aneurysm clips for 15 min in the first two groups of rats. In the first group of ischemia (IR + carvacrol group), 50 mg / kg / day of carvacrol was given for 15 days. In other ischemic group (IR group), only CMV was administered as a dose of 50 mg / kg / day, in which carvacrol was dissolved. In the other two groups without ischemia, only carotis dissections were created and sutured again. In the first of these groups (carvacrol group), 50 mg / kg / day of carvacrol was given for 15 days and in the second group (control group) without ischemia only CMV was administered as a 50 mg / kg / day dose for 15 days. At the end of the 15th day after all these treatments, the plasma of all these groups was received and the brain tissues were removed. In rats, which went through a plasma examination, the positive effects of carvacrol on the mentioned parameters and the parameters unaffected by carvacrol were presented in the tables and the graphs. At the end of this study, while the positive effects of carvacrol on the non-ischemic cerebral tissue were not statistically significant, the positive effects on the ischemic cerebral tissue were found as significant.

Key words: CAT, GPx, GSH, IL-1 beta, IL-4, SOD, T bars, TNF-alpha,

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CAT	: Katalaz
GSH	: Redükte Glutesyon Doku
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
IL-1BETA	: İnterlokin 1 Beta
IL-4	: İnterlokin 4
IL-6	: İnterlokin 6
SOD	: Süper oksit Dismutaz
TBARS	: Doku Tiyobarbütirik Asit Reaktif Substans
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
SVO	: Serebrovasküler Olay
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
SAK	: Subaraknoid Kanama
GİA	: Geçici İskemik Atak
ECA	: Eksternal Karotid Arter
İCA	: İnternal Karotid Arter
PCoA	: Posterior Kominikan Arter
AChA	: Anterior Koroidal Arter
ACoA	: Arterior Kominikan Arter
MCA	: Orta Serebral Arter
LSA	: Lentikülostriad Arter
PCA	: Posterior Serebral Arter
ACA	: Anterior Serebral Arter
DM	: Diyabetes Mellitus
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
AF	: Atrial Fibrilasyon
İR	: İskemi Reperfizyon
MI	: Miyokard Enfarktüs
ADPaz	: Adelenozin Difosfataz
TOAST	: Trial of Organization in Akut Stroke Treatment
EEG	: Elektro Ensefalografi
O ₂ ⁻	: Süper Oksit Radikali
OH ⁻	: Hidroksil Radikali

NO	: Nitrik Oksit
NMDA	: N-metil D-aspartat
TGF-BETA	: Tümör Büyüme Faktör Beta
NOS	: Nitroz Oksit
PICA	: Posterior İnferior Serebellar Arter
AICA	: Anterior İnferior Serebellar Arter
SCA	: Süperior Serebellar Arter
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
CMC	: Karboksi Metil Selüloz
KR	: Karvakrol
MDA	: Melan Dialdehid
TBA	: Tiyo Barbütirik Asit
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
NBT	: Nitro Blue Tetrazoliun

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Boyunda büyük arterler (Netter'den).....	4
Şekil 2. A. Cerebri anterior (Netter'den)	5
Şekil 3. A. Cerebri media (Netter'den)	5
Şekil 4. Karotis anjiogramı, AP	6
Şekil 5. Willis poligonu (m: a. cerebri media, i: a. carotis interna, b: a. basilaris, p: a. cerebri posterior, pc: a. communicans posterior)	7
Şekil 6. Willis poligonu	8
Şekil 7. Rat serum IL-1 beta düzeyleri(pg/ml $\pm$ SD)	44
Şekil 8. Rat beyin IL-1 beta düzeyleri (pg/ml $\pm$ SD)	44
Şekil 9. Rat beyin IL-4 beta düzeyleri(ng/ml $\pm$ SD)	45
Şekil 10. Rat serum IL-4 beta düzeyleri(ng/ml $\pm$ SD)	45
Şekil 11. Rat beyin TNF-alfa düzeyleri(ng/ml $\pm$ SD)	46
Şekil 12. Rat serum TNF-alfa düzeyleri(ng/ml $\pm$ SD)	46
Şekil 13. Car ^{cc} ün açık kimyasal formülü	48

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: İskemi oluşturulmuş (IR) ve tedavi amaçlı karvakrol verilmiş sıçanlarda TBARS, GSH, CAT, SOD ve GPx düzeyleri (ort±SEM n=7)	42
Tablo 2: Rat serumlarında IL-1 beta-Tnf-alfa ve IL-4 düzeyleri	43
Tablo 3: Rat beyin süpernetantında IL-1 beta-Tnf-alfa ve IL-4 düzeyleri	43



RESİM DİZİNİ

Resim 1. Ana karotid arterlerin klemplenmesi.	38
---	----



TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalında hazırlamış olduğum tıpta uzmanlık tezimin seçimi ve yürütülmesinde bana yol gösteren, uzmanlık eğitimim süresince tecrübe ve bilgisinden üst düzeyde yararlandığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Arif ÖNDER ve Doç. Dr. Mustafa Namık ÖZTANIR başta olmak üzere; uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve deneyimlerini aktararak bu disiplinde yetişmemi sağlayan sayın hocalarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Biyokimyasal ve immunolojik çalışmalarımı büyük bir özveriyle sonuçlandıran, istatistiki çalışmalarımı yapan Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Osman ÇİFTÇİ'ye, tez çalışmalarımın her aşamasında desteğini gördüğüm Farmakoloji Anabilim Dalı Arş. Gör. Neşe BAŞAK'a, uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım mesai arkadaşlarıma; benim bu günlere gelmemde büyük emek veren aileme, asistanlığım süresince her türlü zorlukta yardımını ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Mehdiye BAŞARAN'a, bu zorlu eğitim sürecinde büyüdüğünü göremediğim canım çocuklarım Büşra Zehra ve Muhammed'e

Sonsuz teşekkür ederim...

1. GİRİŞ

Serebrovasküler olay (SVO), serebral dokuyu besleyen damarlardan herhangi birinin geçici veya kalıcı bir şekilde tıkanması ya da kanın damar dışına çıkması sonucu beyin doku beslenmesinin bozulmasıyla karakterize hastalıklara serebrovasküler hastalık diyoruz (1).

İnme morbidite ve mortalitede rol alan önemli bir hastalık grubudur. Mortalitede inme 3. ölüm sebebidir (5). İlk 2 sırayı kardiyovasküler hastalık ve kanserler oluşturmaktadır. DSÖ verilerine göre her sene inmeden dolayı ölenlerin oranı tüm ölümlerin arasında %9.7 dir. Her yıl ortalama 5.5 milyonun üzerinde kişinin ölümüne neden olmaktadır (7). Geleceğe dönük yapılan çalışmalarda inme insidansının sürekli artacağı öngörülmekte olup 2030'lu yıllarda sadece inmeye bağlı ölümlerin 7.8 milyon olacağı düşünülmektedir (3).

İnme hem ekonomik hem de sağlık alanında ciddi yükler getirmektedir. Tüm sağlık harcamalarının %2-4'ü inmeye ayrılmış olup gelişmiş ülkelerde bu oran aşmaktadır. İnme epilepsinin en sık nedeni demansın 2. en sık nedeni depresyonun ise önemli nedenlerindendir (8).

İnme bütün tedavilere rağmen değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri nedeniyle önemli bir ölüm ve sakatlık nedenidir. Tüm inme hastalarının %25'i ilk 1 ayda %33'ü ilk 6 ayda %50 kadarı ise ilk bir yılda hayatını kaybetmektedir (10).

Son yıllarda antitümör ve antioksidan etkileriyle bitki kaynaklı ürünler dikkat çekmektedir. Bunlardan kekik özünden elde edilen karvakrol popüler araştırma konusu olup ilgili yayınlar yapılmaktadır (DeFeudis et al., 2003; Takeoka and Dao, 2003). Bitki kaynaklarından ajan aramada en iyi yaklaşımlardan biri; modern bilimin ışığında, etkinliği ve güvenilirliği test edilmiş bitkilerin seçimidir (Kirtikar and Basu, 1975).

İçinde fenolik bileşik bulunduran aromatik bitkiler antioksidan etki gösterirler (Skerget et al., 2005). Fenolik bileşiklerin antioksidan etkisi, serbest oksijen radikalleri yok etme , metal iyonlarla bileşik oluşturma (metal şelatlama) ve tekli oksijen oluşumunu engelleme gibi özelliklerinden kaynaklanmaktadır (Rice-Avans et al., 1995; Pekkarinan et al., 1999). Konu olan bileşikler, lipitler, protein, karbonhidrat ve nükleik asitlerin serbest radikallerce okside olmalarını engellemek için aromatik halkalarındaki hidroksil gruplarda bulunan hidrojeni vermektedir (Burda and Oleszek, 2001). Aromatik bitkilerin kimyasal formülleri birçok açıdan farklılık gösterdiğinden, antioksidan etkileri de farklıdır (Akgül ve Ayar, 1993; Javanmardi et

al., 2003). Türkiye ikliminde yetişen kekiğın güçlü antioksidan etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Akgöl ve Ayar, 1993).



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

İnsanların hastalık sıklıklarının dağılımı (insidans, prevalans, mortalite zaman içindeki değişiklikler) ve belirleyicilerinin (hazırlayıcı etkenler veya risk faktörleri) bilimidir. İnmenin alt tipleri vardır: İntraserebral kanama, subaraknoid kanama (SAK), serebral enfarkt gibi. İnmeler içerisinde en sık serebral enfarktlar %80, intraserebral kanama %15, SAK ise %5 kadar görülmektedir. İdeal olan epidemiyolojik çalışma hem global hem de alt tipler olarak ayrı ayrı yapılması uygundur (1). Erkeklerde inme görülme sıklığı hem insidans hem prevalans olarak kadınlardan daha fazla görülmektedir (2).

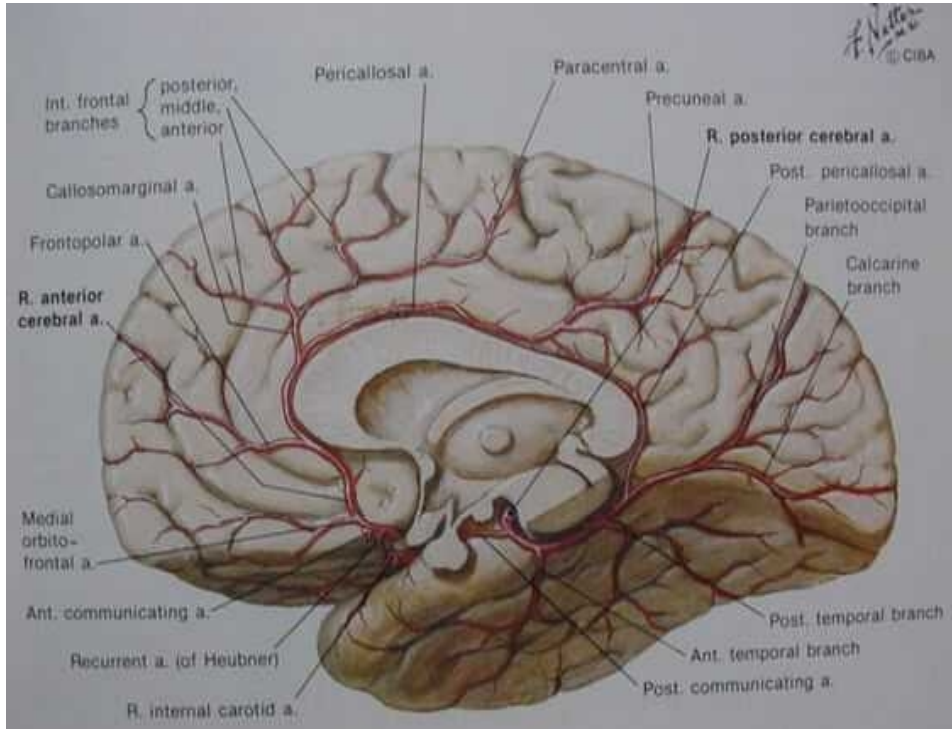
Erkekler kadınlara göre ortalama 4-5 yaş kadar daha erken inme geçirirler. Yaklaşık olarak ilk inme ataklarını 68'li yaşlarda kadınlar ise 70'ten sonra geçirirler (2).

2.2. İnsidans

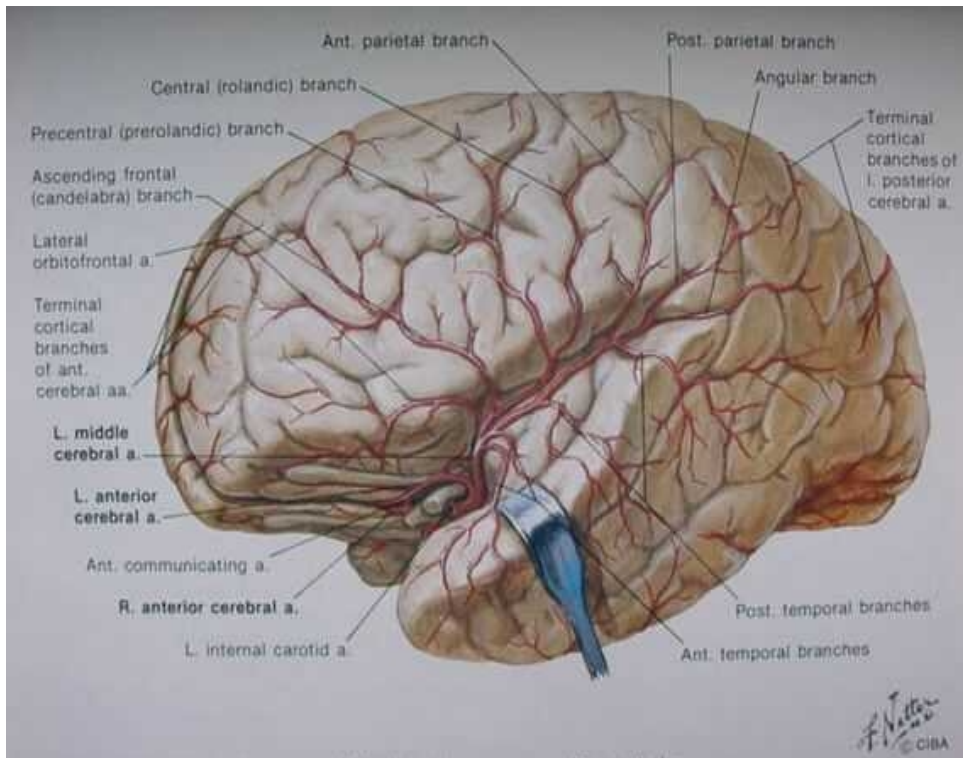
Belirli bir zaman diliminde, ortaya çıkan yeni inme vakalarını ifade eder. Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre inme; serebral fonksiyonların fokal veya global olarak bozulmasıyla klinik bulguların, 24 saatten daha uzun sürmesi veya mortaliteyle sonuçlanması durumu olarak tanımlar (9). İnmenin mortalitede 3., morbiditede 1. sırada olduğunu ifade etmiştik. Malgrem ve arkadaşları tarafından belirlenen insidans kriterleri şunlardır; inmenin tanımı iyi yapılmalı kesinlikle geçici iskemik atak (GİA) ekarte edilmelidir, inme ile ilgili tüm popülasyon araştırılmalı, kayıt altına alınmalı ve ilk inmeyi geçiren vakalar saptanarak yaş dağılımları yapılmalıdır (4). Yapılan çalışmalar inme insidansının yaş ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. İnme insidansı yaşla birlikte artmaktadır.

2.3. Prevelans

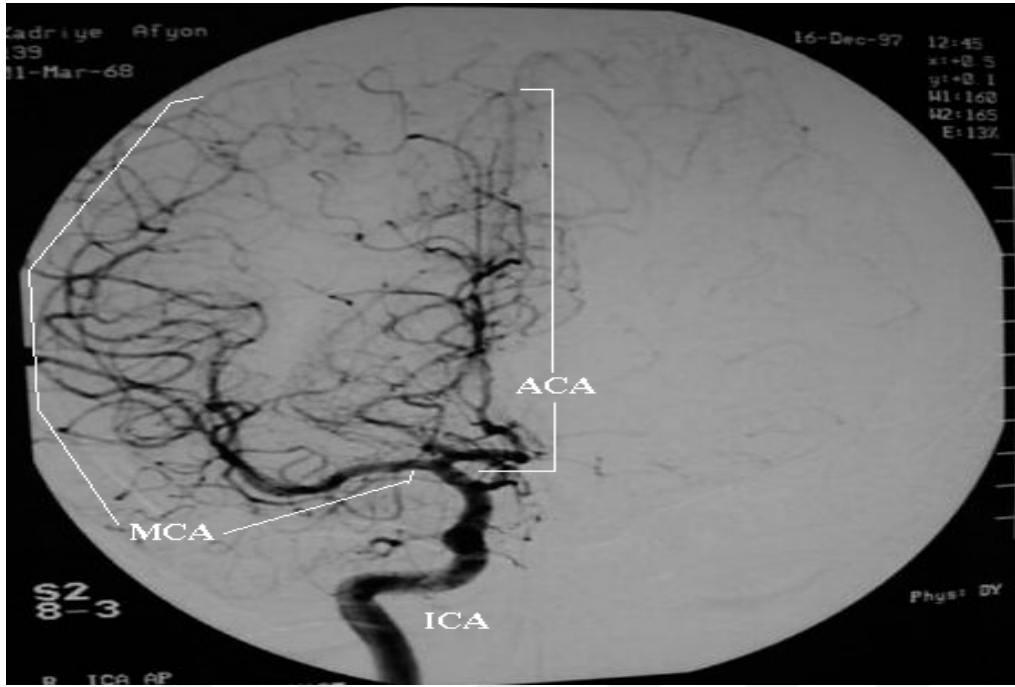
Toplumda belirli bir zaman aralığında eski ve yeni inme vakalarının risk altındaki gruplara bölünmesi oranına diyoruz. Prevelans konusunda Türkiye'de sağlıklı çalışma yapılmamıştır. Fakat dünyanın değişik coğrafyalarındaki inme prevelansları birbirinden farklıdır. Örneğin Japonya'da 20/1000 iken batı ülkelerinde 8/1000'e kadar düşebilmektedir (12).



Şekil 2. A. Cerebri anterior (Netter'den)



Şekil 3. A. Cerebri media (Netter'den)



Şekil 4. Karotis anjiogramı, AP

Karotis internadan ayrılan A.cerebri anterior, orta hatta yönelir. A1 segment olarak anterior komünikan artere (ACoA) kadar uzanır. A1 segmenti bitiminde arter corpus callosum genu bölgesinde hem yukarıya hemde geriye kıvrılarak hemisferlerin iç yüzünü besler. A1 segmenti ve ACoA' dan ayrılan perforan dallar (*anterior lentikulostriat arter*) *bazal ganlionları* (gl.pallidus, n.caudatus ve putamen) ön alt bölümlerini, hipotalamusun ön kısmını ve interna capsularisin ön bacağı ile paraolfaktor bölge ve anterior komissurun iç kısmını sular. Anterior serebral arter hemisferlerin iç yüzünde dört dal verir bunlar: medyal orbitofrontal, frontopolar, perikallosal ve kallosomarginaldır. Perikallosal arterin dalları pariyetal lobun mediali ile prekuneus bölgesini sular. Kallosomarginal arterden ayrılan assandan frontal dallar frontal lobun mediali ile parasentral lobül ve singulat girusun bir bölümünü besler (1).

Heubner arteri bir rekuren arter olup lentikülostriat bir daldır. Bu arter %50 oranında A2 segmentinden, %44 oranından A1 segmentinden daha az orandada anterior komünikan arterden çıkar.(1).

A.cerebri media sylvian yarık içinde laterale yönelir. Ana trunkusu oluşturan ilk parçası M1 segmenti olarak adlandırılır. Daha sonra sırasıyla M2,M3 gelmektedir. MCA ana trunkusundan sayıları 6 ile 12 arasında değişen lentikulostriat arterler (LSA) çıkar (Şekil 2,3,4). ICA'nın en kalın dalı olup onun kafa içinde uzantısı olarak düşünülmelidir. MCA insula'nın

yüzeyine ulaşmak üzere frontal ve temporal lob arasında, lateral fissürde ilerler ve burada santral (perforan) ve kortikal dalları verir.

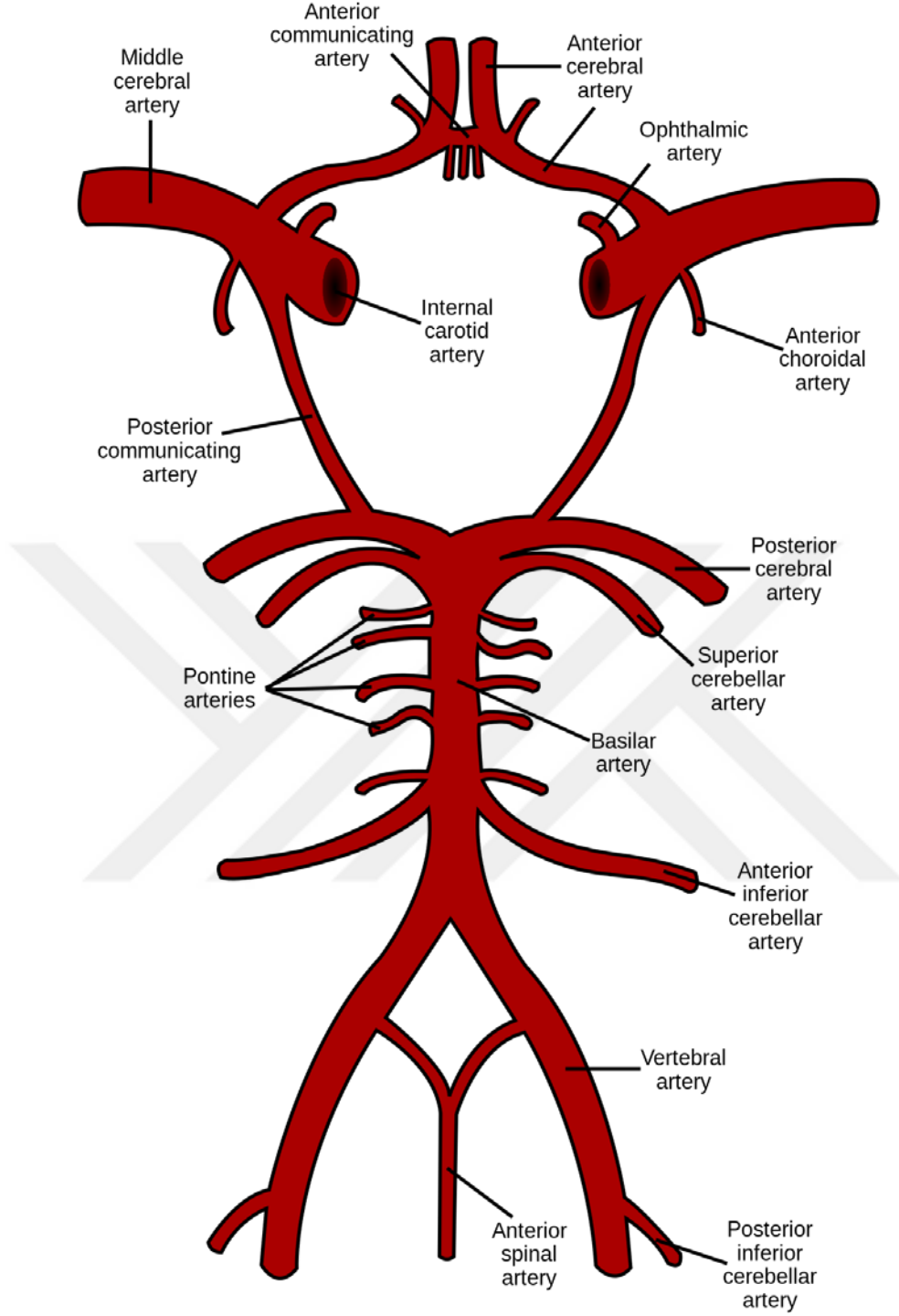
Santral (perforan) dallar: ilk a. Cerebri mediadan ayrılan dallardır ve lentikülostriat dallar olarak ta adlandırılır. Nükleus kaudatus, putamen, globus pallidus, internal kapsül ve talamusun majör kısımlarını sular. Kortikal dallar: sayıları 8 olup korteksi beslerler (12).

Willis poligonu: Beynin kaidesinde heriki tarafta karotid sistemlerin birbirleri ve vertebrobaziller sistemle birleşmesi sonucu meydana gelir. Bu poligonda anterior kommünikan arter (ACoA) anterior serebral arterleri bağlar, posterior kommünikan arter (PCoA) ise karotis internalisi posterior serebral artere(PCA) a bağlar. Bu poligondan çok sayıda küçük arterler çıkar ve beyin parankimi içine girerek perforan arterler adını alırlar. Bunlar 2 grubta toplanır;

Anterior perforan arterler: ACA, ACoA ve MCA'nın proksimalinden çıkarlar, bazal ganglionları, internal kapsül, kiazma optikus ve hipotalamusu beslerler Posterior perforan arterler: PCA ve PCoA'den çıkarak;talamus,subtalamus,önmezenfalon ve hipotalamusu sularlar (12).



Şekil 5. Willis poligonu (m: a. cerebri media, i: a. carotis interna, b: a. basilaris, p: a. cerebri posterior, pc: a. communicans posterior)



Şekil 6. Willis poligonu

2.5. Serebral İnmede Risk faktörleri

Herhangi bir hastalığın oluşmasını kolaylaştıran faktörlere risk faktörleri denir. İnme risk faktörleri; öncelikle değiştirilebilir ve dğıştirilemez risk faktörleri olarak ikiye ayrılır, değitirilebilir faktörler de kendi arasında inme ile kesin ilişkili olan ve kesin ilişkili olmayıp olası ilişkili olan diye iki gruba ayrılır (13):

2.5.1 Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

- İrk/etnik köken,
- Yaş,
- Cinsiyet,
- Ailesel özellik /heredite,
- Coğrafi bölge,

İrk: İnme, siyahi ırkta, Japonlarda ve çinlilerde daha yüksek oranda görülür (12).

Yaş: inme riski yaşla doğru orantılı olarak artar (12). İnme genelde yaşlılarda görülür. Tüm inme vakalarının %75'i 65 yaş ve üzerindedir. Elli beş yaşından sonra her on yılda bir inme riski iki kat artar (15).

Cinsiyet: Erkeklerde daha fazla inme vakası görülür fakat, kadınlarda inmeye bağlı ölüm hızı daha yüksek orandadır (12,16). Her 10 yılda bir erkeklerde 1,66 kadınlarda ise 1,93 kat inme olasılığı artmaktadır (16).

Aile Öyküsü: Benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler olabilir ailesel öyküyü oluşturur (12).

2.5.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Bu grup risk faktörleri kendi arasında inme ile ilişkisi kesinleşmiş olan ve inme ile olası ilişkili faktörler olmak üzere ikiye ayrılırlar.

2.5.2.1 Kesinleşmiş Faktörler

- Yüksek Tansiyon,
- Diabetes Mellitus,
- Hiperinsülinemi, Glikoz İntoleransı,
- Dislipidemi,
- Kardiyak Patolojiler,
- Geçici İskemik Atak (TİA),
- Semptomsuz Karotis Darlığı.

Yüksek tansiyon: Erişkin toplumun yüzde 25 i yüksek arteriyel kan basıncına sahiptir. Yüksek tansiyon damar sertliğini artırıp kalp hastalığına yol açması ile inmede birincil hazırlayıcı faktördür. Endotel disfonksiyonu yapması nedeniyle endotel lipoproteinlere geçirgen hale gelir

ve arteroskleroz oluşur(17). Değişik etkilerle hem iskemik hemde hemorajik inmeye yol açar(12). Hipertansiyon 160/90 üzerine çıktığında inme geçirme olasılığının dört kat arttığı düşünülür(16). Kan basıncı 140/89 üstüne çıktığında, İnme riski 1,5 kat artar (25). Değiştirilebilir risk faktörlerinden en önemlisi yüksek tansiyondur. Vasküler patolojilere sekonder gelişen demansın bütün tiplerinde en büyük risk faktörüdür. Daha önce yapılan çalışmalarda sistolik 10-12 diastolik ise 5-6 mmHg düşürülmesi halinde inme oranını yüzde 38 lere kadar düşürür. (Mac Mahen ve arkadaşları)(18,21)

Diyabetes Mellitus (DM): Diyabetli hastalar 2-6 kat kadar inme riskine sahip iken intra kranial kanama riskini değiştirmez(19,20). Uzun zaman sıkı kan şekeri kontrolü yapılsa dahi inme riski azalmaz sadece mikrovasküler sıkıntılar bir miktar azaltır (24). Diyabetli hastalar arterosklerozla daha kolay zemin hazırlar, yüksek tansiyon oluşmasına katkı sağlar ve bu nedenle bütün bu oluşturduğu risk faktörleri ile beraber normal popülasyona göre 2- 9 kat daha fazla inme riskini oluşturur(26). Diyabetin, subaraknoid kanamadaki rolü için aynı şey söylenmez, risk artışı yapmaz (23). Yapılan bir başka değerlendirmede geçici iskemik ataklar ve damarsal patolojilere bağlı risk faktörleri kıyaslanmış ve diyabetiklerin olduğu inme gurubunda anlamlı yüksek tespit edilmiştir (22). Diyabetli hastaların çoğu hipertansiyona sahip olmakla beraber, sadece hiperglisemi tek başına bile mikro ve makro hasarlarla inme riskini artırır. Kalpte iskemiye yol açtığından dolayı trombo embolik olayları artırarak indirek inme riskini yine artırır(27)

Hiperlipidemi: Birçok çalışma yüksek lipid oranlarının inme riskini anlamlı bir şekilde artırdığını göstermiştir. Fakat tam tersi olarak yüksek kolesterol intra serebral hemoraji riskini azaltırken düşük kolesterol ise intra serebral hemoraji riskini yükseltir. Düşük protein içerikli lipoprotein düşük olması serebral hemorajiye bağlı mortalite insidansını artırdığı saptanmıştır (28,30). Bir başka kaynakta yüksek kolesterolün subaraknoid kanama riskini azalttığını belirtilmiştir (23).Yüksek protein içerikli lipoproteinler ile inme arasında hasta lehine olumlu sonuçlar bulunmuş olup bu lipoprotein oranı artıkça inme oranı düşmektedir. Ayrıca trigliserid ile inme arasındaki ilişki için yapılan çalışmalarda pek anlamlı bir sonuç saptanmamıştır (27, 28). Düşük HDL oranlarının tekrarlayan inme vakalarını artırdığı gösterilmiştir.(27)

Kardiak Patolojiler: Bütün iskemik inme vakalarının beşte biri kadarının nedeni kardiyak emboliler kabul edilir. Bilhassa gençlerde bu oran dahada artmaktadır, kriptojeniklerde altta kardiyak emboli aranmalıdır. Orta yaşlarda herhangi bir miyokard enfarktüsü vakasında ikinci haftadan sonra emboli riski maksimum düzeye ulaşır. Daha geç yaşlarda yani yaşlılıkta ise en

sık emboli nedeni atrial fibrilasyondur (AF) (12). İskemik inmelerde AF, önlenebilir en önemli risk faktörüdür. Kalp kapak hastalıklarının olmadığı durumlarda dahi inme oranını 4 kat kadar arttırır. Kronik AF lerde olduğu gibi paroksizmal atrial fibrilasyonlarda da inme riski artar. Bu hastalık tek başına ölüm oranını artıran bir faktördür. Erken tanı konulması halinde atrial fibrilasyon ritim kontrolü ve kardioversiyon tedavilerine iyi yanıt vererek inme geçirme olasılığını düşürür. Antikoagülan tedavi inmeyi büyük oranda önler fakat inme gelişikten sonra ölüm oranını çok düşürmemektedir. (29-35).

Karotis üfürüm ve stenozu: Herhangi bir nörolojik semptom olmadığı halde karotis darlığı teşhisi konulan bütün hastalar özellikle % 60 ın üzerinde stenoz varsa profilaktik endarterektomi cerrahisi yapılmalıdır, buda inme riskini ciddi azaltmaktadır (14). Asemptomatik vakalarda inme riski çok düşükken semptomlar ortaya çıkıp darlık oranıda %70 leri geçtiğinde yıllar geçtikçe inme riski artar. Hastalıktan beş yıl sonra her üç hastadan biri inme geçirir (12).

Sigara: Sigara çeşitli etki mekanizmaları ile inmenin bütün tiplerinde olumsuz rol oynar, damar endotel yapısını bozarak damar sertliğine ve hipertansiyona yol açar ayrıca karbonmonoksiti vücutta artırarak oksidasyon mekanizmalarını artırır, bütün bunlar hem hemorajik hemde iskemik inme insidansını artırır. Sigara ayrıca hematolojik parametreler üzerinde meydana getirdiği olumsuz etkilerle inme riskini artırır. Fibrinojeni artırır, trombosit kümelenmesini çoğaltarak damar kan yoğunluğunu ve pıhtılaşmayı artırır(31).Sigara içen bireyler sigarayı 5 yıl içmezse, tamamen bırakırsa inme geçirme riskleri sigara içmeyenlerle aynı düzeye geriler (12).

Geçici İskemik Atak: Geçici iskemik ataklar bütün serebrovasküler hastalık alt grupları için risk oluşturur (32). Geçici inme atağından sonra inme riski bütün inme tiplerinde oran yüzdesini arttırır (33). Özellikle tanımlanamamış inmelerdede benzer sonuçlar oluşmaktadır.

2.5.2.2 Kesinleşmemiş Risk Faktörleri

- Alkolizm,
- Beslenme Alışkanlıkları,
- Doğum Kontrol Hapları,
- İmmobil Yaşam,
- Aşırı Şişmanlık,

- Hiperkoagülabilité,
- Fibrinojen Azlığı,
- Migren,
- Hiperhomosisteinemi,
- Enflamasyon (Fibrin oluşumu ve Fibrinoliz, Antikardiyolipin Antikorları),
- İlaç Kullanımı ve Madde Bağımlılığı,

Alkolizm: Çok sayıda farklı etkilerle inme riskini artırdığı düşünülmektedir. Alkol, kardiyak disritmiler ve miyokard fonksiyonlarını bozarak (kardiyomiyopati) trombo embolik olaylara zemin hazırlar. Ayrıca yüksek tansiyon yapması, trombosit aktivasyonunu artırması dolayısı ile pıhtılaşma sürecini hızlandırması, beyinde vazospazm yaparak serebral kan akımını yavaşlatması ve azaltması veya beyne ait metabolizmayı etkileyerek hem hemorajik hemde iskemik serebral hastalık insidansını artırdığı düşünülmektedir. Aşırı alkol kullanımı ve etanol zehirlenmesi olan bireylerde enfarkt ve inme riski artar (34).

Farklı Beslenme Alışkanlıkları: Farklı guruplarda beslenme üzerine yapılan çalışmalarda sodyumun kullanılmasının azaltılmasının ve tam tersi olarak potasyum tüketiminin artırılmasının inme insidansını düşürdüğü söylenir. İnmede anti oksidan önerilmemekle birlikte, B vitamin kompleksi, folik asit ve benzeri besinlerle ilgili bilgiler yetersizdir (36).

Doğum Kontrol Hapları: Doğum kontrol hapları dozu artırıldıkça pıhtılaşmayı daha fazla etkiler. Çünkü bazı parametreleri azaltırken bazılarını ise artırır. Faktör yedi, faktör dokuz ve faktör onu artırır, Antirombin III ü azaltır. Böylece trombositin hem sayısını hemde kümelenmesini artırarak pıhtılaşma aktivasyonunu artırır. Yüksek dozda etinil östradiol içerenler de bu risk daha fazladır. Yapılan bir çalışmada doğum kontrol hapları kullanımı başladıktan 18 ay kadar kısa bir süre sonra inme olasılığı iki kat artmıştır. Homosistein yüksekse bu risk dokuz kat artarken, birde hastada faktör 5 leiden mutasyonuda varsa bu oran on üç kata kadar çıkabilir (37).

İnmobil Yaşam: İnmobil yaşam inme riskini artırır, yaklaşık olarak günlük yarım saat kadar herhangi bir fiziksel aktivitenin inme riskini düşürdüğü söylenir (38).

Aşırı Şişmanlık: Vücut ağırlığının, boy uzunluğu karesine bölünmesi ile elde edilen vücut kitle indeksi nin 30 un üzerinde olması ayrıca başta erkekler olmak üzere abdominal şişmanlık inme

riskini ciddi artırmaktadır(12).2004 yılında yapılan bir çalışmada bel /kalça oranı yüksek olan kişilerde bilhassa iskemik inme riskininin ciddi oranda arttığı saptanmıştır (40).

Hiperkoagülabilité: Hem kadın hem erkeklerde yaş ilerledikçe antifosfolipid antikorları artmaktadır, fakat iskemik inme geçiren genç kadınlar, hem erkeklere hemde yaşlı kadınlara göre daha yüksek oranda anti fosfolipit antikorlar saptanmıştır. Yapılan başka çalışmalar ise hiperkoagülabilitéye yol açan diğer durumlar ile iskemik inme arasında herhangi bir bağ bulunamamıştır (39).

Fibrinojen Azlığı: Fibrinojenin yüksek olmasının özellikle karotis stenozlu hastalarda tekrarlayan iskemilere yol açtığı düşünülmektedir (15).

Migren: Başta auralı migren olmak üzere diğer migren tiplerinde de inme riski insidansı artar. Özellikle kadın cinsiyet, anamnezde doğum kontrol hap kullanımı ve sigara içilmesi ile beraber bu risk dahada artar (41).

Hiperhomosisteinemi: Framingham adlı çalışmada homosistein düzeyi yüksek olan hastalarda normal veya düşük olan guruba göre inme riski 1.5 in üzerinde bulunmuştur(12), 1975 yılından beri McCully ve Wilson un beraber yaptığı çalışmada homosisteine ait metabolizmanın bozuk olması sonucu başta ateroskleroz olmak üzere birçok damarsal hastalığa erken dönem de bile yol açtığı saptanmıştır. Konjenital olarak homosistein metabolizmasında rol alan enzimler veya koenzim eksikliği nedeniyle homosistein kanda yükselir ve yükseldikçe damar duvarında bulunan endotel fonksiyonlarını bozarak kanın pıhtılaşmasını hızlandırır, Protein-C'nin pıhtılaşmayı engelleyici yolunu kapatır, doku plazminojen aktivatörü (tPA) reseptörünü devre dışı bırakır, antitrombin III fonksiyonunu düzenleyen heparin sülfatla ilişki kurar etkileşime geçer, endotelyal Adenozin Difosfataze (ADP) etkinliğini düşürür ve lipoprotein a'nın etkisini yükselterek pıhtılaşma süreçlerini anlamlı bir şekilde artırır. Yapılan bir çalışmada homosistein düzeyi 9.1 $\mu\text{mol/L}$ in altında olanlar, 11 $\mu\text{mol/L}$ üstünde olanlara göre 2 kat daha az inme riski taşırlar (42,37).

Enflamasyon (Fibrin oluşumu ve Fibrinoliz,Antikardiyolipin Antikorları): İnterselüler yapışma moleküllerinin damar sertliği olan bölgede damar endoteli tarafından salınması , endarterektomi cerrahisi ile elde edilen örneklerde aktif olmuş t lenfositlerin ve makrofajların bulunması, akut inflamasyonun , plakları yerinden kopartarak mobil hale getirdiği dolayısı ile

semptomların ortaya çıkmasını sağlayan bir faktör olduğu saptanmıştır. Yapılan meta analizlerde fazla lökosit sayısı, damarsal patolojilere yol açan etkenler ve sigaradan bağımsız olarak, kalbin iskemik hastalıkları özellikle myokard enfarktüsü ve serebrovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak düşünülmüştür. Artmış inme riski ile en çok ilişkili olan notrofil sayısının artmasıdır (43).

İlaç Kullanımı ve Madde Bağımlılığı: En çok inme ile ilişkisi bulunan madde kokaindir(44,45). Bağımlılığa yol açan maddeler hem iskemik hemde hemorajik inme insidanslarını artırdığı düşünülse de bu konuda geniş kapsamlı çalışmalar henüz yapılmış değildir. Amfetamin ve benzeri ilaçlar daha çok vaskülitte yol açıp, vaskülit zemininde iskemik inme oluştururken, kokain ise özellikle hemorajik inme riskini artırmaktadır (46).

2.6. İnmenin Alt Tipleri

-İskemik

2.6.1. Arteriyal trombüze bağlı

-Kafa içi,

-Kafa dışı,

2.6.2. Küçük damar hastalığı

2.6.3. Kalp kaynaklı emboli

2.6.4. Başka nedenler

- Disseksiyon,
- Arter hastalıkları (örn: moya moyahastalığı, fibromusküler displazi),
- Pıhtılaşma bozukluğu ile seyreden,
- Arter hastalığı ile birlikte olan metabolik hastalık,
- Vaskülit,

2.6.5. Hemorajik

2.6.6. Hipertansiyon ilişkili küçük damar hastalığı (hemorajik tip)

2.6.7. Serebral amiloid anjiopati

- Sporadik,
- Herediter,

2.6.8. Kanama diatezi

- Pıhtılaşmayı azaltan ilaçlar,

- Diğer hemostatik veya hematolojik bozukluklar,

2.6.9. Vasküler malformasyon

- Arterio-venöz anomaliler,
- Dural fistül,
- Yırtılmış anevrizma,
- Kavernoma,

2.6.10. Diğer nedenler

- Kitle ile olan,
- Toksik (örn: semptomimetik ilaçlar, kokain),
- Travma,
- Arteritler, anjiitler, endokarditler (rüptüre mikotik anevrizma), enfeksiyonlar,
- Arterio-venöz malformasyonla ilişkili,
- Pıhtılaşma bozukluğu ile ilgili,

Serebral enfarktleri etyolojiye göre iskemik (%60-80), hemorajik (%10-15) ve subaraknoid kanama (%3-10) olmak üzere üç ana başlık altında topluyoruz(12).

2.7.Trial Of Org 10172 in Acute Stroke Treatment(Toast) Sınıflandırması

“Trial of Organization 10172 in Acute Stroke Treatment” (TOAST) adlı çalışma 1993 yılında yapılarak hem etyoloji hemde klinik esas alınıp inme sınıflandırılması yapılmış olup genellikle günümüzdeki sınıflandırmalar bu çalışma esas alınarak yapılmaktadır(47). Bu çalışmaya göre inme beş guruba ayrılır (48,49);

- Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli),
- Kardiyoemboli,
- Küçük damar oklüzyonu (laküner enfarktler),
- Diğer saptanabilen etyolojiler,
- Nedeni saptanamayan.

2.7.1- Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli)

Bütün iskemik inmelerin yarısı kadarı bu tip damarların ateroskerozuyla ilişkilidir. Başta ekstrakranial damarlarda ve çoğunlukla bu damarların bifurkasyon lokalizasyonlarında, uzun zaman dilimlerinde meydana gelen aterosklerotik plaklarının mobil hale gelmesi ile oluşan trombozların sebep olduğu inme tipleridir. Bu plakların meydana getirdiği lezyonlar vasküler darlık veya tamamen tıkanıklığına yol açarak hemodinami bozulur ve sınır alanlarda enfarktler meydana gelir. Böyle bir durumda arterin proksimal kısmı % 80 kadarı hatta üzeri tıkanmıştır.

Ayrıca plağa ait küçük komponentler koparak birer emboliye dönüşüp distal arterleri tıkayabilirler. Geniş arter patolojilerine sekonder gelişen bu inme tiplerinde genellikle en fazla bir saat veya daha kısa olmak üzere geçici iskemik ataklar tarif edilir.(12,19). Bu inmelerde apraksi, afazi, anopi ve ihmal gibi kortikal fonksiyon bozukluğunu düşündüren klinik yansımalar olduğu gibi, serebellar disfonksiyonlarda olabilir (12). Hasta muayene edilirken karotiste üfürüm olması veya distal nabızlarda yeterli dolumun olmaması diğer inmelerden ayırıcıdır. Bu tip inme geçiren hastaların nörolojik muayenelerinde genellikle ilgili ekstremiteler veya ekstremitelerde kuvvet kaybı olmakla birlikte, distal damarları tıkayan embolilerin yol açtığı inmelerde daha küçük kortikal alanlarla sınırlı fokal nörolojik bulgular ortaya çıkabilir(12,19).

Bir takım tanı metotları ile örneğin eko yapılarak kardiyak kökenli emboliler ekarte edilmelidir. Radyolojik bazı tetkiklerle damar yapısındaki darlığa yol açan instabil ülsere plaklar saptanmalıdır. Ayrıca uygun radyolojik tetkikle elde edilen görüntülerde görülen infarkt sahası en az 1.5 cm veya üzerinde olmalıdır (45).

2.7.2. Kardiyemboli

Bütün iskemik inmelerin 5 te birini meydana getiren nedenlerdir. İskemi yapan arteriyel tıkanıklığın kardiyembolidir. Bu tip inmelerin başlıca kliniği ani bilinç bozukluğu ile seyretmesidir. İnme gelişikten saatler sonra bazen klinik düzelebilir ve nörolojik muayene tamamen normal hale gelebilir. Zaman zaman epilepside eşlik edebilir (12,19). Emboliye yol açan kardiyak patolojiler yüksek risk ve orta riskli patolojiler olarak 2 gruba ayrılırlar. Özellikle kardiyembolizme yol açan orta riskli patolojilerde diğer herhangi bir inme nedeni bulunmazsa kardiyemboli tanısı konulabilir. Radyolojik tetkiklerde; manyetik rezonans ve beyin bilgisayarlı tomografik görüntülerde aynen geniş arter aterosklerozlu hastalık grubuna benzer bir şekilde bir arterin sulama alanına uyan geniş kortikal enfarktlar olduğu gibi birden fazla damarın beslediği farklı sahalarda farklı lezyonlar şeklinde de kendini gösterebilir. Ayrıca tanıda sistemik embolizm değerlendirilebilir (12).

2.7.2.1. Yüksek riskli kardiyemboli kaynağı

- Mekanik protez kapakçık,
- Mitral stenoz ve atriyal fibrilasyon,

- Atriyal fibrilasyon (AF)-“lone”AF hariç,
- Sol atrium/atrium apendiksinde trombüs,
- Taze miyokard infarktüsü (<4hafta),
- Sol ventriküler trombüs,
- Dilate kardiyomyopati,
- Akinetik sol ventrikül segmenti,
- Atriyal miksoma,
- İnfektif endokardit,

2.7.2.2. Orta riskli kardiyemboli kaynağı (13)

- Mitral kapak prolapsusu,
- Mitral anulus kalsifikasyonu,
- AF olmaksızın mitral stenoz,
- Sol atriyal türbülans (smoke),
- Atriyal septal anevrizma,
- Patent foramen ovale,
- Atriyal flutter,
- “Lone”AF,
- Bioprostetik kalp kapakçığı,
- Hipokinetik sol ventrikül segmenti,
- Miyokard infarktüsü (>4hafta, <6ay),
- Konjestif kalp yetmezliği,
- Non- bakterial trombotik endokardit,

Bu kardiyak patolojilerin neden olduğu inme gruplarında radyolojik olarak arterlerin geniş olan proksimal kısımlarında %50 den daha fazla stenoz veya instabil plaklar saptanmamalıdır (45).

2.7.3. Küçük damar oklüzyonu (laküner infarktlar)

Bu hastalık özellikle yaşlı olup diyabet ve yüksek tansiyon gibi sistemik rahatsızlıkları olan kişilerde görülüyor olup bütün iskemik inme vakalarının % 25 ini oluşturmaktadır. Klinik olarak duyuşal, duyu ve motor karışık semptomla ataksik, hemiparezik bulgular şeklinde

kendini göstermektedir. Radyolojik kesitlerinde derin yerleşimli ve genellikle küçük yani 1,5 cm in altında enfarkt alanları ile tanınırlar(4,50). Bu hasta gurubundan kardioembolik hasta gurupları ile geniş arter tıkanıklıkları mutlaka ekarte edilmelidir (12,19,45).

2.7.4.Diğer belirlenen etiyolojiler

Hematolojik, mikrobiyolojik, leptomeningeal biyopsi ve anjiyografik olarak tanı konulan bu hastalık gurubu bütün inmelerin %5 ten daha az bir kısmını meydana getirmektedir. Bunlar;

- Merkezi sinir sistemini etkileyen vaskülitler,
- Serebral amiloid anjiopati gibi nadir görülen küçük damar hastalıkları,
- Konjenital vasküler bozukluklar,
- Mitokondriyal hastalıklar,
- Travma,
- Diseksiyon,
- Hematolojik hastalıklar(12,19).

2.7.5. Sebebi belirlenemeyen etyolojiler

Yapılan bütün tetkiklere rağmen nedeni bulunamayan, sebebi bulunması için yeterli miktarda araştırma yapılmayan ve birden fazla neden saptanan farklı etyolojilerle oluşmuş serebral vakalar bu gurupta toplanırlar (12,19).

2.8. İnmenin Fizyopatolojisi

Beyin kan akım dış etkenlere rağmen değişmez, kendi kendini düzenleyerek kafa içi basınç artışından ve farklı arteriyel kan akımı değişikliklerinden etkilenmeden sabit bir düzeyde seyreder (50). Bu otoregülasyon düzenlemesi sayesinde, arteriyel kan basıncı çok düşük (50 mmHg) veya yüksek (150 mmHg) olduğu durumlarda dahi beyin kan akımı belli bir standartta korunur (12). Vasküler tıkanmaya sekonder serebral dokuda meydana gelen iskemik alanın orta kısımları çevresine göre daha fazla etkilenmektedir (55). İskemik bölge vasküler tıkanmadan etkilenme derecesine göre 3 farklı alana ayrılır(55). Bu alanlar;

- Kor: İrreversibl hasarın olduğu ve hücrenin öldüğü alan olan ve iskeminin santral bölgesine denk olan kısımdır.

- Penumbra: İskemik bölgenin kor kısmının hemen çevresinde bulunan ve kanlanmanın yeniden sağlanması ile hücrel hasarın geri dönüp hücrenin kurtulduğu kısımdır.

- Oligemi: Kor ile penumbra alanları dışında kalan iskemi bölgesidir (55). Penumbra ilk defa 1981 yılında yapılan bir çalışma ile ortaya konulup tarif edilmiştir (53).İskemik hasarın

reversibl olduğu bu penumbra alanı değişken ve dinamik bir süreci kapsayan değişikliklerdir. Tıkanmanın derecesi ve süresi ile ilişkili olup enfarkta kadar gidebilir. Pnevombra, serebral hücrelerdeki değişiklikleri ifade eder anatomik bir tanımlama değildir (51). Serebral dokunun ne kadar ve nasıl hasarlanacağını belirleyen faktör iskeminin şiddeti ve süresidir (54). Beyin kan akımı miktarı düştükçe infarkt gelişme süresi kısalmır ve daha kısa sürede enfarkt meydana gelir (52). İskemik serebral dokuda otoregölasyon bozulur ve serebral dokunun beslenmesi kan basıncı ve kan yoğunluğuna bağlı olarak etkilenir ve sistemik kan basıncı düştükçe iskemi sınırlarıda genişlemiş olur (12).

2.9. İnmenin patolojisinde rol alan mekanizmalar

Nöropatogeneizde rol alan birbirinden farklı mekanizmalar vardır bunlar 9 başlıkta toplanırlar;

- Serebral hipoperfüzyon,
- Oksidatif stres,
- Mikrovasküler hasarlanma,
- Kan-beyin barrierinin bozulması,
- Eksitotoksite,
- Hemostaz,
- Post iskemik inflamasyon,
- Hücrel biyoenerji yetmezliği,
- Apoptozis(56).

2.9.1.Serebral hipoperfüzyon

Serebral kan akımının sürekli bir dengede olmakta ve dış olumsuz faktörlerden etkilenmeden 50-55 ml/100gr/dk seviyesinde korunmaktadır. Bu koruma nöronların ve diğer beyin hücrelerinin yaşamsal fonksiyonlarını sürdürebilmeleri için mutlak gereklidir (12). Total beyin kortex kan akımının 20 ml/100gr/dk ve altına düşmesi halinde mental fonksiyonlar bozulur, bilinç kapanır ve EEG de dalga sıklığında azalma meydana gelir, fakat kısa sürmesi halinde henüz hücre ölümü gerçekleşmeden tekrar normal kanlanma sağlanırsa kortikal fonksiyonlar normal hale gelir (50). Akım hızı 18 ml/100gr/dk ya kadar gerilerse nöronlar oksijensiz mekanizmalarla hasarları kurtarmaya çalışarak yaşamsal fonksiyonlarını sürdürürler (57). Şayet bu akım hızı 10 ml/100gr/dk nın da daha altına inerse irreversibl hücre hasarı meydana gelir, hücre tamamen korumasız olur, hücre zarı erir ve hızla hücre içine kalsiyum göçü gerçekleşir (50).

Arter oklüzyonuna neden olan trombüs ve emboliler bütün enfarktların neredeyse %99 undan sorumludurlar. Nadirde olsa bazı enfarktlar aterom plağının içine kanama olması veya bir arterin dışardan sıkıştırılması ilede olur(47). Genellikle servikal veya intra kranial büyük arterlerin aterotrombozu sonucu hipoperfüzyon meydana gelir, az da olsa başka küçük nedenlerde vardır(56).

2.9.2.Oksidatif stres

GSH-PX, SOD VE KAT gibi birtakım enzimler değişik mekanizmalarla serbest oksijen radikallerini detoksifiye ederek zararsız hale gelmelerini sağlarlar. Belli bir fizyolojik sınırın altında olmaları koşulu ile ortamdan uzaklaşırlar (51). Hücrel radikal temizleyici mekanizmaların kapasitesinin zorlandığı veya aşıldığı durumlarda serbest radikallere sekonder oksidatif stres oluşur (51). Bu radikaller karbondioksit olan damarsal yanıtı geciktirerek nitrik oksit ve süper oksit etkileşimini bozup vazodilatasyonu engelledikleri gibi vazokonstrüksiyonda oluştururlar. Bu olumsuz etkilerinin yanısıra trombosit agregatif etkiye yaparlar(58). İskemi sonrası oksijen radikallerin en büyük nedeni ksantin oksidazdır. Kanlanma yeniden sağlandıktan sonra ksantin oksidaz enzimi oksijeni kullanarak hipoksantini ksantine çevirerek ortamdaki oksijeni tüketir (65).

Bütün bu hasarları yapan oksijen radikallerinin önemlileri 3 tanedir;

- Süperoksit radikali,
- Hidrojen peroksit radikali,
- Hidroksil radikali,

2.9.2.1.Süperoksit radikali (O₂⁻)

Moleküller halde bulunan oksijene bir elektronun reaksiyon kurarak eklenmesi ile zararlı süper oksit radikali meydana gelir (64).Bu radikal hidrojen peroksit oluşumunda birincil görev alır (56). Süper oksit radikali, geçiş metal iyonlarını indirgeyerek ve hidrojen peroksit oluşturarak asıl zararlı etkisini gösterir (61). Ortamda demir gibi maddeler yoksa süper oksit radikali çokta zararlı olmayıp yeterince reaktif değildir, fakat bu maddelerin varlığında reaksiyona hazır hale gelip çok zararlı olur(65).

2.9.2.2.Hidrojen peroksit radikali

Hidrojen peroksit, diğer radikallerden farklı olarak üretildiği bölgede kalmayıp hareket eder, hücre membran bütünlüğünü bozar, stoplazmaya girer, bu nedenle uzun süre varlığını korur. Hidrojen peroksit hem demir ile hemde süper oksit ile etkileşerek çok daha zararlı olan

hidroksil iyonunada dönüşebilir(61). Süper oksit dismutaz süper oksiti hidrojen peroksite indirgeyen koruyucu bir enzimdir(64).

2.9.2.3.Hidroksil (OH-) radikali

Bu radikal diğer oksijen radikallerinden farklı olarak en çok reaksiyona girebilen ve hidrojen peroksitin bazı metallerle etkileşmesi sonucu oluşan bir radikaldır (61).NO hem antioksidan hemde prooksidan etki oluşturabiliyor, lipid oksitlenmesini engellediği gibi bazende süper oksitle birleşerek prooksidan madde peroksinitriti meydana getirebilir (61). Peroksinitrit hücre ölümüne yol açabiliyor (51). Serbest oksijen radikalleri hücre içinden kalsiyum serbestleşmesini artırarak kalsiyumun hem proteinleri parçalama hemde lipid oksitleme etkileri ile hücre ve DNA tahribatı meydana gelir (56).

2.9.3. İskeminin neden olduğu mikrovasküler zedelenme

Herhangi bir nedenden dolayı iskemi meydana geldiğinde damarsal endotel zarar görür ve beynin kan akımı düzenleyen mekanizmalar bozulur. Bu hasar ile endotelin -1 salınımı artıp nitroz oksit ve prostasiklin miktarı düşer. Bu sonuçlarla vazokonstriksiyon meydana gelerek kan akımı daha da düşer ve düştükçe iskemi biraz daha şiddetlenerek kısır döngüye dönüşür. Bundan dolayı penumbra kan akımı değişikliklerine karşı korumasız kalır ve hasarlanma büyük olur.

2.9.4.Kan-beyin bariyerinin bozulması

Beyin dokusunu besleyen damarlarda herhangi bir nedenden dolayı kan akışı durduğunda veya azaldığında mikrovasküler yatak zarar görür ve kan beyin bariyeri bozulur(50). Serebral iskemiye sekonder mikro vasküler bütünlük bozulur, endoteli harap olduğu için endotel hücrelerinden yapıştırıcı adezyon molekülleri salınır, açığa çıkar belli bir süre sonra bazal membran doğal yapısını kaybeder ve hücre dışı matrix bileşenlerindede denge bozularak hücresel adezyon mekanizmaları bozulur (59).Yapılan çalışmalarda iskemi sonrası kanlanmanın yeniden sağlanması sonucu nöronlarda meydana gelen hasar daha şiddetli olmuştur, böyle bir sonuç trombolitik kullanımının alanını daraltmaktadır (50). İskemi oluştuktan sonra ne kadar geç reperfüzyon, yeniden kanlanma olursa nöron hasarı kadar büyük olur yani reperfüzyonun gecikme süresi nöron harabiyeti ile doğru orantılıdır (67). Hasarın bu kadar büyük olma nedeni kan-beyin bariyerinin bozulmasıdır. Asıl kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olan nitroz oksit ve süper oksit etkileşimi ile meydana gelen peroksinitrittir (51).

2.9.5. Eksitotoksite

Her ne kadar aspartat da uyarı-artırıcı etkisi olsada, asıl ana eksitator nörotransmitter Glutamattır. İnterselüler bilgi transferinde birinci sorumlu glutamattır. Normal bir nöronal dokuda hücre içindeki glutamat miktarı hücre dışındaki miktarından daha fazladır. İskemik dokuda ise enerji yani ATP azalarak sinir hücre zarında depolarizasyon meydana getirir ve dolayısı ile hücre dışı glutamat miktarını artırır. Bu nörotransmitterin hücre dışında artması ile eksitotoksite mekanizmasını N-metil D-aspartat (NMDA) ve non-NMDA reseptörlerini etkin hale getirmesi üzerinden yapar. Bu mekanizmanın ana sorumlusu N-metil D-aspartat reseptörünün artmış fonksiyonudur. Normal dokuda bu reseptör magnezyum ile kapalıdır. İskemik dokularda açılır ve hücre içine bol miktarda sodyum, klor ve suyun girmesi ve hücrenin şişmesi ile sonuçlanır. NMDA reseptörleri aktif olduğu zaman diliminin uzun olması halinde ise hücre içine kalsiyum girmesinde neden olur. Hücre ölümüne yol açan enzimleri aktiveyen kalsiyum hücreyi yok eder(62). Penumbra'nın kalıcı hasar ile sonuçlanmasında glutamat ilişkisi vardır. Astrositlerin işlevselliğinin de glutamattan olumsuz etkilendiği bilinmektedir (62,63).

2.9.6. Hemostaz

İskemiye sekonder endotel haraplanması sonucu serbest dolaşıma birçok doku faktörü salınır. Doku kanlanması bozulduktan sonra mikro vasküler yatakta trombosit toplanması artar. Bu trombositler birikince bol miktarda vazokonstriktör olan tromboksan A₂ salınır lökositlerinde bölgeye gelmesi ile inflamasyon büyür (56).

2.9.7. İskemide inflamasyon

Inflamasyonun iske mi üzerindeki etkileri damar duvarındaki endotel hücrelerinin vermiş olduğu yanıtlarla açıklanır. Bunlar;

- Geçirgenlik bariyeri dağılır ve hücre içeriği extravasküler alana çıkar,
- Endotel hücrelerine lökosit adezyon reseptörleri aracılığı ile lökositler yapışır,
- Bazal lamina matriksini yapısını bozan olaylar olur (59).

Farklı zaman dilimlerinde bazı moleküller salgılanır öncelikle bir-birbuçuk saat içinde P selektin , sonraki saatlerde hücreler arası adezyon molekülü 1 ve son olarakta E-selektin salınır. 7-8 saat kadar süre zarfında toplanmaları tamamlanır ve bu lökosit migrasyonu trombositleri etkin hale getirerek mikro vasküler yataklardaki kan akımını keser. Daha sonra lökositlerle endotel hücreleri arasında meydana gelen bağlar dağılır ve mikrovasküler bütünlük bozulur. Kanlanmanın bozulduğu alanda parçalı lökositlerin toplanmasından sonra monositlerde gelir (60). Beyinde sabit olan makrofajlar mikroglia hücreleridir. Bu makrofajlar

İskemi ile uyarıldıktan sonra fagositer hücelere dönüşürler ve hücreler için toksik veya protektif maddeler üretirler. Bu maddeler;

- Mikroglialar Brain derived growth faktör
- İnsülinlike growth faktör-1
- Growth faktörleri

Salgıladıkları inflamatuvar öncülleri sitokinler;

- Tümör nekrosis faktör (TNF)- α
- İnterlökin (IL)1- β
- IL-6

Salgıladıkları sitotoksikler;

- NO,
- Reaktif oksijen ürünleri
- Prostanoidler (66).

Bu fagositer özellik kazanan mikroglial hücelere benzer inflamatuvar maddeler astrositlercede üretilir (kemokin, sitokin, NO v.b)(68).

Serebral doku inflamasyonunda yer alan diğer etkenler;

- Tek parçalı fagositer hücreler
- T lenfosit hücreleri
- Doğal öldürücü hücreler
- Çok parçalı fagositer hücreler
- Çevresel kökenli sitokinler(69).

Kanlanma ve beslenme bozulduktan sonra oluşan iskemi ile ilişkili olan inflamatuvar faktörlerden, interlokin 1 beta ve tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α)'nın iskemik alanda harabiyeti artırdığı düşünülmekte tam aksine tümör büyüme faktörü- beta(TGF- β)ve interlokin-10 (IL-10)'nun ise nöron yapıcı nöroprotektif etkileri olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon artırıcı sitokin artışı ile inflamasyon önleyici interlökin 10 gibi faktörlerin azalması hem iskemik sahayı derinleştirip genişletir hemde klinik yansımaları daha kötü olur (70,73).

İlk inme sırasında ve sonrasında prognoz için en önemli ve duyarlı olan faktör C-reaktif proteindir (71). Akut enfeksiyonların bazılarının inmeyi uyardığı yapılan bazı çalışmalarla ortaya konulmuştur (72). Kronik enfeksiyonlardan olan romatizmal hastalıklardan bazıları ve

lupus eritematozus gibi bazı sistemik hastalıklarda da inme insidansının arttığı ifade edilmektedir (74,75).

2.9.8.Hücresel biyoenerji azlığı

Kanlanmanın azaldığı yerde biyoenerjiye bağlı çalışan iyon taşıyıcı pompalar seri bir şekilde bozulur ve sinir hücreleri depolarize olur. Bu olay sonucunda farklı lokalizasyonlarda bulunan voltaja bağlı kalsiyum kanalları etkin hale gelerek uyarıcı nörotransmitterler (glutamat gibi) hücre dışı alana geçerek artar. Diğer yandan presinaptik lokalizasyonda bulunan enerji bağımlı uyarıcı nörotransmitter geri alımı gecikmesi ile de hücre dışı glutamat dahada artar(56). Sağlıklı bir fizyolojiye sahip bir noronal hücre içerde biriken kalsiyumu enerji ile çalışan pompalar vasıtası ile dışarıya atar, enerjinin azalması nedeniyle bu pompalar yeterince çalışamaz ve intraselüler alanda kalsiyum artışı hızlanır.

Bu kalsiyum artışı; lipazları, proteazları ve endonükleazları etkin hale getirerek serbest reaktif radikallerin üretimini artmasına ve dolayısı ile hücre ölümüne yol açar (51). Protein yıkıcı enzimler hücrenin zar ve iskelet gibi ana yapılarını bozarlar. İntra selüler alanda artan kalsiyum, fosfolipaz A2 yi fonksiyonel hale getirerek araşidonik asit kaskadını etkinleştirir (76). Araşidonik kaskadı sonucu oluşan faktörlerle hem serbest radikallerin hemde yağların oksitlenmesi gerçekleşir ve hücre ölümü hızlanır (80).

2.9.9.Apoptozis

Önceden genetik materyalimizde kayıtlı olan hücrenin ömrü tamamlandığında veya zarar gördüğünde programlanmış hücrenin yok olmasıdır. Beyin dokusunda iskemi meydana geldiğinde serbest radikaller ve tümör nekrosis faktör artışı olurken, growth faktör ve nöron onarıcı faktörlerin azalması, DNA harabiyeti ve p53 geninin uyarılması ayrıca mitokondri organelinin zarar görmesi ile sitokrom -C açığa çıkması sonucu apoptozis meydana gelir (77).

2.10. İnme sonrası reperfüzyon zararları

Bir iskemik alanda tekrar kanlanma hasarının oluşabilmesi için 15 dakikaya ihtiyaç vardır, çünkü iskemik lezyon 10 dakika gibi çok kısa bir zaman diliminde meydana gelmektedir (65). İskemik alan nekadar kısa sürede tekrar beslenirse okadar penumbra kurtarılması sağlanır fakat meydana getirdiği harabiyet süre ile ters orantılı olarak şiddeti büyük olur. Bu hasar birçok faktörün bir araya gelmesi ile oluşur(56). Reperfüzyon hasarı yapan 4 temel etyoloji vardır.

Bu etyolojiler;

-Hidrostatik zararlanma,

- Bağıışıklık sistemi ve trombosit kökenli faktörlerle hasarlanma,
- Peroksinitrit oluşumu,
- Eksitotoksitedir.

2.10.1.Hidrostatik zedelenme

Serebral iskemi beyin dokusunun yapısını bozarak hem bütünlüğü hemde direnci ortadan kaldırır dolayısı ile damar yatağında zedeler. Tekrar kanlanmanın başlaması ve vazokonstrüksiyon mekanizmasının bozulması ile damar içi basınç artışı bir dengeye oturamaz ve buda kendini beyin dokusunda hematom şeklinde gösterir (78).

2.10.2.Bağıışıklık sistemi ve trombosit kökenli faktörlere sekonder zedelenme

İmmun sistemde rol alan lökositler, reperfüzyon olduğunda mikrovasküler yatağa endotel aracılığıyla kan-beyin bariyeri üzerinden, v.b. nedenlerden dolayı zarar verirler. Reperfüzyon gerçekleştiğinde serbest radikalleri üreten ve salgıladıkları biyokimyasallarla inflamasyonu şiddetlendiren ise trombositlerdir(56).

2.10.3.Eksitotoksite

Santral sinir sisteminde uyarıcı norotransmitter olan glutamatın hücre dışında artması sonucu eksitotoksiteye neden olur. Bu olay iskemide ençok nöron harabiyeti yapar(78). Uyarıcı nörotransmitterin zararları iki aşamalıdır;

- Akut şişme
- Geç dejenerasyon.

2.10.3.1. Akut şişme

Hücrede depolarizasyonun olması ile akut değişiklikler meydana gelir. Depolarizasyonla intra selüler alana çekim oluşur ve bu çekim kuvveti nedeniyle hücre içine bir anyon olan klor girişı hızlanır ve çoğalır anyon yükünün artması ile dengenin sağlanabilmesi için hücre içine katyon genelliklede sodyum girer. Bütün bunlar hücrenin şişmesine neden olur. İntra selüler bölgeye pozitif yüklü kalsiyumun girmesi ile de ikinci aşamaya geçilir (80).

2.10.3.2.Geç dejenerasyon

Glutamat iki yolla hücrelere zarar verir. Öncellikle kalsiyum kanallarını açarak intraselüler bölgede kalsiyumu artırır. Ayrıca bazı faktörler aracılığı ile NOS konsantrasyonunu artırarak iskemik alanda nöron harabiyeti yapar (78).

2.10.4.Peroksinitrit sentezi

İskemi meydana geldikten gün veya günler sonra nitroz oksit artışı olur ve sentezinde üç tane enzim rol alır bunlar;

- Endotelyal (eNOS),
- Nöronal (nNOS),
- İndüklenbilir(iNOS).

Üç enzimden inflamasyonla bağlantılı olan indüklenbilir izoenzimdir. Ürettiği nitroz oksitle hücreye zarar verir. Serbest kan dolaşımında bulunan makrofajlar İNOS üretirler (76). Serebral dokuda iskemi sonrası açığa çıkan NO, peroksinitrit sentezinde rol alarak hücrenin zarar görmesine neden olur (81).Bu zararlı molekül kan beyin bariyerine zarar veren temel faktördür(56).

2.11. İskemik İnmede Klinik

Beyini besleyen damarlar özellikle embolilere bağlı oklüde olduğunda çok hızlı klinik oluşur. Trombuse bağlı tıkaçlar oluştuğunda da yine klinik hızlı olur fakat emboli kadar hızlı değildir. Çok nadir durumlarda progresif ilerleyen inmelere kliniğin yerleşmesi saatleri bulabilir. Serebral doku ön kısmı karotis internalardan arka kısımları ise vertebral arterler tarafından sulanır(79).

2.11.1. İnternal karotiste kan akımının bozulması

Karotis tıkanmalarına bağlı klinik çok geniş bir yelpazeye sahiptir. Hiç klinik yansıma olmayacağı gibi ölüm dahil diğer ağır kliniklerde görülebilir. Çünkü karotisin distalindeki damar yataklarında kollateraller iyi gelişmişse veya geri akım iyi ise hiç semptom olmayabilir fakat distal vasküler yatakta problem olması halinde çok ağır seyreder. Çoğunlukla karotise bağlı inmeler karşı tarafta kuvvet kaybı ve oftalmik arterin kapanmasına bağlı olarak aynı tarafta ise geçici körlükle kendini gösterir (82).İskemik alan, pozisyonundan veya damar içindeki volümden etkilenerek farklı şekillerde kliniğe yansıyabilir (83).

2.11.2. Ön serebral arter oklüzyonu

Bu damara ait oklüzyonlar son derece nadir olmasının yanında karşı taraftan gelen distal akım nedeniyle pek semptom vermez(95). Fakat bu damarın terminal dallarında oklüzyon olduğunda karşı taraf alt ekstremitelerde duyu kaybı ve kuvvet kaybı olur. Alt ekstremitenin daha çok distali etkilenir, ayrıca idrar kaçırma, bir şeyi yakalama tutma refleksinde olumsuz etkilenir. Bu tip enfarktlerde eğer Heubner arterinin beslediği alan da etkilenirse facial ve üst

ekstremitelerde kuvvet kayıpları olabilir. Korpus kallozum ön kısım tutulumlarında tablo dahada ağırlaşır, hemisferler arasındaki koordinasyon bozulur, yazı-çizim gibi beceriler olumsuz etkilenir. Yine korpus kallozum tutulumlarında yabancı el sendromu dediğimiz elin istem dışı hareketleri görülebilir (84). Anterior serebral arter iki taraflı etkilendiğinde mutlaka anterior kominikan anevrizmadan şüphelenilmelidir. Bu tip tutulumlarda yansımalar çok ağır olur; hiç konuşmama, hareketsiz olma, görme ile ilgili sıkıntılar, aşırı uyku hali, ajitasyonlar gibi durumlar ortaya çıkabilir. Ayrıca gerek üriner sistem ve gastro intestinal sistemlerdeki sfinkter kontrol kusurları oluşabilir. Meydana gelen parapareziler spinal lezyonların kliniği ile karışabilir (84).

1.11.3. Orta serebral arterin oklüzyonu

Çok yaygın görülen bir inme tipi olup yaklaşık olarak inmelerin yarısından fazlasını oluşturur. Hemen hemen serebral dokunun bütün konveksite yüzeyini ve distal dalları ile bazal ganglionların kanlanmasını sağlayan en büyük damardır. Bu damardaki tıkanmalar üç şekilde olur;

- Ana dal tıkanmaları
- Üst terminal dalların tıkanmaları
- Alt terminal dalların tıkanmaları(85).

2.11.3.1.Orta serebral arterin ana dal oklüzyonu

Arterin proksimalinin tıkanması, karşı beden yansımada tam plejiye, gözlerin ve başın iskemi tarafına dönmesi yine karşı tarafta duyu ve kaybı görme kaybı olabilir. İskemi baskın hemisferde olursa total afaziyle seyrederken diğer hemisferde tutulum olsa duyarsızlık ve dikkatsizlikle kendini gösterir (84).

2.11.3.2.Orta serebral arterin üst terminal dalların tıkanması

Burdaki klinik, ana dal tutulumlarına benzer olmakla birlikte, farklı olarak yüz ve üst ekstremitedeki kuvvet kaybı alta oranla daha şiddetlidir.

2.11.3.3.Orta serebral arterin alt dal tıkanması

Karşı taraftaki kuvvet kaybı ya siliktir bazende hiç olmaz. Baskın hemisferde ise Wernicke tipi afazi görülürken, diğer lob tutulumlarında ise davranış bozukluğu oluşur, deliryum gibi (84).İnternal kapsülünde iskemiye dahil olması ile sadece hemi parezi görülür ve davranış bozukluğu ile seyreder. Bazal ganglion tutulumları distoni ile kendini gösterir(84).

2.11.4. Posterior serebral arterin oklüzyonu

Beynin ön kısmını besleyen damarlara bağlı görülen inmeler daha fazla sıklıkta görülür. Posterior serebral artere bağlı iskemik inmeler yaklaşık olarak tüm inmelerin on da biri kadardır. Bu arter vertebral arterlerin birleşmesi ile meydana gelen baziller arterin dalıdır. Posterior serebral arter, talamus, talamus altı çekirdekler, orta beyin, temporal lobun altını ve oksipital ile birleşen kısmını, bazal çekirdekleri ve oksipital lobu besler (79). Bu tip inmelere bağlı sakatlık oranları son derece az görülürken, ölüm oranları ise yüksektir. Posterior serebral arterler en çok bazillerin çatallandığı bölgedeki tromboembolik olaylar ve kardiyak kaynaklı patolojilerden köken alan trombüslerin meydana getirdiği inmelere korteks nedenli körlük oluşur. Bu tip körlükte hasta kör olduğunu ve göremediğini anlayamıyor. Optik sinir seyrinde herhangi bir patoloji olmadığından dolayı göz ile ilgili ışık refleksleri normal olan bu duruma Anton sendromu denir. Lezyon tek taraflı ise uygun şekilde tek taraflı körlük olur. Yine oksipital lob ile ilgili patolojilerde klinikte görsel problemler ağırlıkta olur. Görme alanı defisitleri kısmen düzelir ve motor işlevler normal olduğu halde hasta okuma yapamaz (84). Bu inmelere çok az oranda hemipleji görülebilir. Posterior serebral arterin beslediği talamusun etkilenmesi halinde lezyonun karşı tarafında duyu kayıpları ve hiç geçmeyen kronik ağrıyla seyreden sendromlar meydana gelir. Temporal loblar etkilendiğinde saldırganlık, libido artışı, ajitasyonlar, aşırı iştah ve motor hareketlerde artış meydana gelir (84).

2.11.5. Laküner enfarktlar

Beynin deliklerini boşluklarını besleyen delici penetran küçük arterlerin tıkanması sonucu meydana gelen iskemilerdir. Bu iskemilerde fagositer özelliği ile makrofajlar bütün dokuyu eritir ve küçük boşluklar meydana gelir (86). Başlıca bazal çekirdeklerde beyin sapında yerleşen küçük çapta arterciklere bağlı gelişip ve genellikle çok küçük olup 1,5 cm'nin altında ki ebatlarda olurlar. Bu iskemileri farklı kılan beynin hem ön hemde arka damar yataklarından köken almasıdır. Laküner enfarktların en sık etyolojisinde rol alan hastalıklar şeker hastalığı ve yüksek tansiyondur. Hangi bölge etkilenirse o bölgeye uygun klinik yansımalar olur. Bu enfarktta en çok görülen klinik; saf tek taraflı motor kuvvet kayıpları oluşur (84). Bu iskemilerde prognoz nispeten diğerlerine göre daha iyi seyirlidir, daha hızlı iyileşme olur ve komplikasyonlar azdır (86).

2.11.6. Water-shed iskemiler

Aralarında bağlantı olmayan damarların uç kısımları arasında meydana gelen enfarktlardır. Bu arterlerin arasında anastomoz yoktur. Tentorium üstü olan bu enfarktlara iki bölgede örnek verilebilir;

-Ön, orta ve arka serebral arterlerin kortikal bölgeleri arasında

- Orta serebral arterin dalları arası veya orta serebral ile ön serebralin yüzeyel terminal dalları arasındaki bölgeler.

Ön, orta ve arka serebral arterlerin uç dalları arasındaki enfarktlara kortikal, orta serebral arterin dalları arasındaki veya anterior serebral arterin dalları arasındaki enfarktlara ise derin yerleşimli water-shed enfarktlar denir. Bu enfarkatlar nadiren ölümcül olduklarından çoğu zaman tanı konulamaz. Kesin olarak oluşum mekanizmaları bilinmemekle beraber düşük tansiyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Oluştugu alanlar beslenmenin yetersiz olduğu uç alanlardır, dolayısı ile tansiyon düşüklüğünden çabuk etkilenen alanlardır. Ön taraftaki enfarktlar ayakta güç kaybı, arka bölgedeki enfarktlar ise görme problemleri ile seyreder (87).

2.11.7.Serebellar arterlerin oklüzyonları

Arteria basillarisin serebellumla ilgili 3 tane arteri vardır. Bunlar (79);

-Arka alt serebellar arter(PICA)

-Ön alt serebellar arter(AICA)

-Superior serebellar arter (SCA)

PICA nın beslediği beyincik alt bölgelerinde meydana gelen enfarktlar Wallenberg sendromu ile sonuçlanır. Bu enfarktlarda şiddetli baş dönmesi ve bulantı ve kusma görülür. Farklı düzlemlerde nistagmus görülebilir. Sempatik liflerin zarar görmesine bağlı olarak Horner sendromu ortaya çıkabilir. Nervus trigeminalisin etkilenmesi ile aynı tarafta yüzde duyu azlığı olur. Bazen spinotalamik traktusunda etkilenmesi sonucu bu defada karşı tarafta duyu kaybı olur. Ayrıca yutma refleksi, ses volümünde bozukluk ve konuşma bozukluğu olabilir. Nadir durumlarda kardiak ritim bozukluğu ve solunum sıkıntıları da ortaya çıkabilir. Buna bağlı olarak uzun süren apneler ve ölümler dahi bildirilmiştir (88). Sadece tek başına AICA enfarktları son derece az görülür ve çoğunlukla baziller arter tıkanması ile görülür. PICA iskemisine benzer klinik yansımalar olur, bulantı-kusma, baş dönmeleri, konuşma problemleri kulak çınlaması, aynı tarafta Horner sendromu, işitme kaybı, beşinci kranial sinir trasesinde duyu kaybı, ayrıca karşı tarafta gövdenin yarısında duyu kaybı olabilir. Tek başına AICA iskemilerinde iç kulak enfeksiyonlarında da görülen sadece baş dönmesi ile kendini gösterebilir (89). Baziller arterin çatallamadan hemen önce verdiği bir arter olan superior serebellar arter tıkanıklıklarında iki klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır;

-Diffüz SSA ana gövde oklüzyonu,

-Periferik dalların oklüzyonu,

Ana gövde tıkanıklıklarında ağırlıklı olarak beyin sapına ait klinik semptomlar ön planda iken, periferik dal oklüzyonlarında ise yalnızca beyinciğe ait semptomlar görülür. Diğer serebellar iskemilere benzer semptomlar olur, farklı olarak nervus trochlearis paralizisi görülür. Sadece serebellumu etkileyen süperior serebellar arter enfarktları iyi seyrederler (90).

2.11.8.Ponsa ait iskemiler

Çok az sıklıkta görülen enfarktlar olup genellikle kliniği 3 sendrom şeklinde ortaya çıkar;

- Millard-Gubler sendromu,
- Foville sendromu
- Raymond-Cestan sendromu(92).

2.11.9.Talamusu ilgilendiren enfarktlar

Talamus dört farklı arter tarafından beslenir;

- Talamusun dış kısmını besleyen Thalamogenikulat arterler,
- Talamusun ön kısmını besleyen polar arter,
- Talamusun iç kısmını besleyen thalamoperforan arterler,
- Talamusun arka kısmını besleyen posterior koroidal arterdir.

Talamusun hangi bölge etkilenirse o bölgeye uygun klinik tablo oluşur (84). Talamusun dış kısımlarında iskemi gelişmesi halinde gövdenin yarısında karıncalanma ve uyuşma olabilir. Sensörinöral semptomlar tüm karşı taraf vücut yarısını tutabileceği gibi belirli sınırlı bir bölgeye lokalizede olabilir. Bazı vakalarda ısı ve ağrı duyusu korunabilir. Bazı durumlarda motor kuvvet kayıpları da görülebilir(91).Talamusun ön kısmını ilgilendiren enfarktlarda psikiyatrik patolojiler kliniğe hakim olur. Sol talamik iskemilerde özellikle adlandırma sıkıntısı yaşanır. Algılama problemi olmaz hatta söylenen bir şeyi tekrar etme becerisi de vardır. Kelime öğrenme ve konuşma problemleri ortaya çıkar. Sağ talamik iskemilere bakacak olursak klinikte ön planda olacak olan görsel ve duyma ile ilgili sıkıntılardır (91). Talamusun iç kısımlarının iskemilerinde üçlü bir semptom ortaya çıkar. Bu triad (91);

- Hızlı şuur kaybı, intra laminer çekirdeklerin etkilenmesi ile olur
- Noropsikiyatrik patolojiler, oryantasyon bozulur, duygular silik apatiktir, yakın hafıza kaybı ortaya çıkar.

- Dikey bakış bozuklukları, süperiora doğru göz hareketi bozulur.

Talamusun arka enfarktlarında ise ana klinik genikulat çekirdeğe bağlı olarak görme alanı bozuklukları meydana gelir. Hafif seyirli bazı psikolojik sıkıntılarda ortaya çıkabilir (91).

2.12. İskemik İnmelerde Tanı

2.12.1 Anamnez ve nörolojik muayene

Detaylı bir anamnez ve iyi yapılan bir nörolojik muayene inme tanısında en önemli basamağı oluşturmaktadır.

2.12.2 Laboratuvar

Hematolojik tetkiklerle enfeksiyon ve vaskülitte yatkınlık, kan şekeri bakılarak DM araştırılır, kan üre ve kreatinin değerleri ile renal fonksiyonlar kronik arteroskleroz araştırılır yine idrar tetkikleri ile enfeksiyon, böbrek fonksiyonları ve glikozüri ile diyabet araştırılır. Kan lipid oranları ile arteroskleroz hakkında bilgi sahibi olunur. Antinükleer antikor, antitrombin - 3, bazı kompleman sistemi elemanları, protein-C ve protein -S ile vaskülit zemini hakkında bilgi sahibi olunur.

2.12.3 Radyoloji:

- Akciğer grafisi,
- Doppler ultrasonografi,
- Beyin tomografisi,
- Manyetik rezonans,

Akciğer grafisi: Kronik hipertansiyon, serebral metastaza yol açmış bir akciğer kitlesi ve kalp yetmezliği hakkında bilgi verir

Doppler ultrasonografi: Alt ekstremitelerde derin ven trombozu ve dolayısı ile emboli riski açısından bilgi verir karotis ve vertebral arterler hakkında bilgi verir.

Beyin tomografisi: Serebral dokuda yer işgal eden tümör, apse gibi, patolojileri veya akut kanamayı ayırt edebilir. Fakat beyin tomografisi akut, küçük veya posterior yerleşimli iskemileri göstermede yetersiz kalabilir. Serebral iskeminin şiddeti, süresi ve genişliği bilgisayarlı tomografiyi anlamlı kılabilir. Bir beyin tomografisinde ödem ne kadar fazla ise o kadar kan akımının yavaşladığı ve prognozun kötü olduğunu gösterir.

Magnetik rezonans: İskemik inme tanısında daha duyarlıdır kortikal sinyal değişikliği T1 de hipointens T2 de ise hiper intens şeklinde kendini gösterir. Diffüzyon MR iskemi tanısında en duyarlı ve en çok kullanılan radyolojik yöntemdir (96).

2.13. İskemik İnmelerde Tedavi

2.13.1. Antiagregan tedavi

İskemik inmenin akut formlarında erken dönemde özellikle serebral kanama ekarte edilmişse aspirin verilmesi sakatlık ve ölüm riskini ciddi oranda azaltır. Aspirin kullanımının kolay ve maliyetinin düşük olması nedeniyle yaygın kullanılmasını sağlar (97). İlk dönemlerde ikincil korumasının yanı sıra pneumbranyı düzelttiğide görülmüştür (98).

2.13.2. Antikoagülan tedavi

aPTT ile takip edilerek kullanılan heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin herhangi bir inme alt gurubunda pozitif sonuç elde edilememiştir. Çok erken dönemde heparin verilecekse mutlaka aPTT ile takip edilerek İV infüzyonla doz ayarlanması yapılmalıdır (84). Daha önce yapılan bazı çalışmalarda tekrarlayıcı iskemi riskini azaltmakla beraber hemorajik inme riskini artırmaktadır (19,99). Oral kullanılan warfarin bir başka tedavi seçeneğidir, takibi İNR ile yapılmaktadır (47).

2.13.3. Trombolitik tedavi

Bu tedavinin temel amacı beyin kan akımının hızlı bir şekilde yeniden sağlanmasıdır, bu da iskemi tedavisinin temelini oluşturur. Amacı reperfüzyonun en kısa sürede sağlanmasıdır (100). Bu tedavide doku plazminojen aktivatörleri kullanılır. Farklı canlılarda çok sayıda bu etkinlikte ilaçlar kullanılmıştır. Fakat sıklıkla 3 tane kullanılmaktadır. Bunlar (19,99);

- tPA (Doku Plazminojen Aktivatörü),
- Streptokinaz,
- Ürokinaz.

En efektif klinik kullanımı olan ajanın ilk bir iki saatte kullanılması gerekir (101).

Trombolitik tedaviye başlamada ne kadar gecikilirse olumlu sonuç alma ihtimalimizde o kadar azalır (99). Hastaların çok az bir kısmı %5 kadarı ancak hastane ortamında bu tedaviyi alabilmektedir (102). Yapılan çalışmalarda plazminin, kanama güvenilirliği açısından plazminojen aktivatörlerinden daha iyi sonuç vermesi nedeniyle diğerlerine oranla çok daha yüksek dozlarda bile verilebilmektedir (103).

2.13.4. Serebral ödem ve dekompresif cerrahi

Çok yaygın ve geniş alanda serebral dokuyu etkileyen inmelerde beyin dokusunda ödem ve şişlik gelişmesi ile kitle etkisi meydana gelmektedir. Böyle durumlarda temel amaç herniasyon gelişmesini engellemektir, bunun için;

- Baş yükseltilmelidir,

- Tansiyon ilaçlarının beyin perfüzyon basıncını düzeltecek dozlarda ayarlanması,
- Anti ödem tedavi ajanlarının uygun dozda verilmesi (genellikle mannitol),
- Sedasyon ve hiperventilasyon sağlanması (kan karbondioksit basıncı ne kadar düşerse kafa içi basınç okadar düşer).
- Bütün bu tedavilere rağmen olumlu sonuç alınamazsa ve kitle etkisi ile herniasyon meydana gelirse, serebral dekompresyon cerrahisi yapılır (84).

2.13.5.Trombektomi

Büyük çaptaki anadamarlardan pıhtılarından kaynaklanan inmelerde intra venöz ajanların etkisi azdır, bunun yerine damar içi mekanik etkiyle trombüs ortadan kaldırılarak reperfüzyon sağlanır (104).

2.13.6. Noroproteksiyon

Bu tedavinin temel amacı iskemi sonucu nöronal hasar meydana gelir ve hasarı artırıcı birçok biyokimyasal molekül açığa çıkar bu moleküllerin etkisini ortadan kaldırmaya yönelik bir tedavi protokolüdür. Verdiğimiz ajanlar bu moleküllerle etkileşime girerek hasar yapıcı etkilerini azaltmak veya ortadan kaldırarak noronal dokuyu korumaktadır.(105). Bu tedavi amacı ile birbirinden farklı çok sayıda ajan kullanılmaktadır.

2.14. Karvakrol

Bazı bitkilerden elde edilen ürünler son yıllarda anti oksidan ve hatta antitümör etkilerinden dolayı sıkça kullanılmaktadırlar (106). Bu bitkilerin yapısında bulunan fenolik bileşikler antioksidan etkinlikten sorumludur(107)Bu bileşiklerin anti oksidan etkileri;

- Serbest radikalleri temizleme,
- Metal iyonlarla bileşik oluşturma (metal şelatlama),
- Singlet (tekli) oksijen oluşumunu engelleme veya azaltma (108,109).

Fenolik yağların, proteinlerin, karbonhidratların ve diğer moleküllerin açığa çıkmış serbest oksijen radikallerince oksitlenmelerini durdurmak için aromatik halkalarındaki hidroksil de bulunan hidrojeni verirler (110).

Anadoluda yetişen aromatik bitkiler arasında kekikin güçlü antioksidan etkili bir bitki olduğu saptanmıştır (120).

Ülkemizde ticareti yapılan ve yaygın olarak kullanılan kekik cinsleri:

- Origanum* Lamiaceae,
- Thymbra* Lamiaceae,

- Coridothymus* Reichb. Fil.,
- Satureja* Lamiaceae,
- Thymus* Lamiaceae'dur (112).

Türkiyedeki kekikler thymus türlerine ait bitkiler olarak kabul edilmekle beraber, sosyal hayatta kullanılan kekik bitkisi ise *origanum* türlerine ait olduğu kabul edilmektedir. Bu türlere ek olarak thymbra, *satureja* ve *coridothymus* cinsleri de toplumda kekik olarak kullanılmaktadır (111). Lamiaceae familyası bütün cinslerinde ortak payda büyük oranda uçucu yağ içermeleridir. Bu yağın ana bileşeni kekiğede özgün kokuyu veren karvakrol veya timolün olmasıdır (112,115). Bu karvakrol ve timöl kekiğe hem kokuverirler hemde kekiğe anti oksidan özellik kazandıran fenolik bileşiklerdir (112). Bu fenolik bileşikler uçucu yağların da %80 sini oluşturan maddelerdir (114). Şekil 13.' de görüldüğü gibi karvakrol'un açık formülü; 2-metil -5-(1-metil etil) fenol, kapalı formülü; C₁₀H₁₄O, molekül ağırlığı; 150,21 gram/mol olan bir bileşiktir. Sinonimleri; isopropil-o-cresol, pcymen-2-ol, 2-hidroksi-peymen, 5-izopropil-2-metilfenol, iso-timol" dür (121). Şekil 13 .karvakrol'un açık kimyasal formülü (113). Karvakrol'un çok farklı etkileri ve birden fazla anti oksidan özelliği vardır. Anti oksidan etkinliğini yapısında barındırdığı hidroksil (-OH) gruplarına borçludur (116,118). Karvakrol, birden fazla ajanın yapısında bulundurur ve terapötik etkinliği vardır ve birçok patolojide kullanılmaktadır.

- Soğuk algınlığı, grip,
- Boğaz ve kulak ağrılarında,
- Akciğer infeksiyonlarında,
- Bulaşıcı hastalıklarda,
- Yaralanmalarda ağrıyı azaltıcı ve infeksiyon riskine karşı,
- Artirit, kas ve baş ağrılarında,
- E. coli*, hepatit, viral zatürre, menenjit ve Lyme"s hastalığında,
- Allerji, bronşit, ishal,
- Diş ve diş eti hastalıklarında,
- Sinüzit, astım, aft ağrılarında, ekzema,
- Sinirlere bağlı ağrılarda,
- Kas burkulması,
- Yorgunluk giderici olarak,
- Prostat,
- Parazitlerde,

- Sırt ağrılarında,
- Sedef hastalığında,
- Döküntülerde,
- Kolit,
- Böcek ısırmasında,
- Gastrit,
- Mantar hastalığında ve et ürünlerinde bakterilere karşı koruyucu olarak da kullanılmaktadır.

2.14.1. Karvakrol' ün kimyasal özellikleri

- Bilinen adları: 2-methyl-5-(1-methylethyl) phenol
- CAS kayıt no: 499-75-2
- Kapalı formülü: C₁₀H₁₄O
- Molekül ağırlığı: 150,22 g/mol
- Erime sıcaklığı: 0°C
- Kaynama sıcaklığı: 236-237°C
- Yoğunluğu: 0,976 g/cm³
- Suda çözünürlüğü: 1,25 g/l (25°C)
- Fiziksel durumu: Sıvı
- Renk: Açık sarı
- Saflık düzeyi: % 98 (117).

Origanum onites'in yapısında bulunan yağı ve anabileşeni olan karvakrol ile yapılan çalışmada genotoksik ve anti genotoksik etkinliğini Ames Salmonella/Microsome testi ile saptanmıştır. Bu çalışmayla karvakrol'ün antimutajenik etkiyede sahip olduğu kayda geçirilmiştir. Başka bir araştırmada ise karvakrol'ün genotoksik etkenlere karşı organizmayı koruduğu saptanmıştır (119). Karvakrol'ün memeli canlıların kalp kaslarında bulunan ventriküler kardiomiyositlerinde L-tip kalsiyum kanallarını inhibe ettiği söylenmiştir (122).

2.14.2. Karvakrol' ün antioksidan etkisi

Canlılarda reaksiyona girme potansiyeli yüksek olan serbest oksijen radikalleri ve reaktif nitrojen radikalleri ile antioksidan etkinlik gösteren bu dengenin bozulması ile yani radikallerin artması veya anti oksidan etkinlik gösteren moleküllerin azalması sonucu bu sistemler arasındaki ayar bozulur ve sonucunda oksidatif stress ortaya çıkar (123,124,125).

Kekiğin yapısında bulunan fenolik bileşiğine sahip karvakrol'ün anti oksidan etkinliği çoğunlukla vitamin E ile karşılaştırılmıştır. Stoklanmış beyaz etlerde farklı düzeylerde kekik uçucu yağı lipit oksidasyonunu önemli düzeyde azaltmıştır (114). Karvakrol ve timolün antioksidan etkinlikleri tespit edilmiştir (126). Bir başka çalışmada karvakrol' ün ultraviyole B ışınının uyardığı yağ peroksidasyonu, oksidatif stres ve DNA hasarına karşı hücreyi önemli derecede koruduğu gösterilmiştir (127).

3. MATERYAL VE METOT

Bu deney İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından incelenerek, 03.06.2016 tarihindeki oturumda 2016/A-79 karar numarası ile onaylanmıştır. Wistar–albino ratları İnönü Üniversitesi Deney Hayvanı Üretim ve Araştırma Merkezinden alındı. Aynı birimin laboratuvarında bu deneysel çalışma yapıldı. İmmunokimyasal ölçümler Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Temin edilen, ağırlıkları yaklaşık 250-300 gr arasında değişen, 40 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Wistar -albino türü sıçanlar rastgele seçilerek 4 gruba ayrıldı. Gruplar sırası ile;

1. Grup: Kontrol grubu (10 adet) iskemi yapılmadı sadece 50/mg/kg/gün 15 gün boyunca CMV verildi
2. Grup: İskemi (IR) grubu (10 adet) iskemi oluşturuldu ve sadece 50mg/kg/gün 15 gün boyunca CMV verildi.
3. Grup: İskemi(IR) + Karvakrol (KR) grubu (10 adet) iskemi oluşturuldu 50mg/kg/gün 15 gün boyunca karvakrol verildi
4. Grup: Karvakrol (KR) grubu (10 adet) iskemi yapılmadı 50mg/kg/gün 15 gün boyunca karvakrol verildi.

Kontrol grubundaki sıçanlara 15 gün boyunca karvakrol çözücüsü olarak kullanılan karboksi metil selüloz (CMC) uygulandı. İskemi grubundaki sıçanlara, iskemi modeli uygulandı. İskemi ile birlikte karvakrol uygulanan grupta ise sıçanlara 15 gün boyunca 50 mg/kg/gün olacak şekilde KR gavaj yolu ile uygulandı. KR grubunda ise; %0,01 CMC içerisinde çözülerek 15 gün boyunca hergün 50 mg/kg/gün olacak şekilde gavaj yolu ile uygulandı.

3.1.Anestezi

Deney hayvanlarının anestezisi, 12 saat önceden aç bırakılarak, spontan solunumda Ketamin Hidroklorür (60 mg/kg) (Alfamin %10) ve Xylazine Hidroklorür (10mg/kg) (Alfazyme %2) karışımının intraperitoneal enjeksiyonu ile sağlandı. Uygun analjezi de sağlandı. İşlem sırasında anestezisi yetersiz olan ratlara ek doz anestezi yapıldı.

İskemi yapılacak ratlar tek tek mikroskop altında orta hatta boynun ön yüzünde kesi ile trakeaya paralel olarak sternokleidomastoid ve sternohyoid kaslar arasından girilerek her iki ana karotid arterler (CCA) ortaya çıkarıldı. Her iki ana karotidler etrafındaki kaslardan,

ligamentlerden ve adventisyelerinden dikkatli bir şekilde sıyrıldı. İlaç uygulanmasından önce, iskemi gruplarındaki ratlar bilateral ana karotid arterler sugita marka klipler ile oklude edilerek 15 dakika boyunca iskemiye maruz bırakıldı. Ardından 24 saat boyunca reperfüzyon uygulandı. 24 saat sonra CMC içinde çözülmüş olan karvakrolden 50 mg/kg/gün dozuyla verildi.



Resim 1. Ana karotid arterlerin kliplenmesi.

3.2. Biyokimyasal Yöntemler

3.2.1. Örneklerin alınması ve hazırlanması

15 gün sonunda tüm deneklere, uygun anestezi sonrasında deneklere gerekli doku ekartasyonu yapıldı ve sol kardiyak ventrikülünden 4-6 cc kadar kan alındı. Kan alındıktan sonra kraniektomi yapılarak serebrum, serebellum ve beyin sapı tüm komponentleri dahil noronal doku bütünüyle çıkarıldı. Sakrifikasyon sonunda alınan doku örneklerinde (beyin) TBARS düzeyleri ile SOD, CAT, GSH-Px, GSH ve protein ölçümleri inceleninceye kadar -20°C’de muhafaza edildi.

3.2.2. Homojenatların hazırlanması

Derin dondurucudan alınan dokular tartılarak cam tüplere konuldu. Üzerine 1/10 (g/h) oranında dilüsyon olacak şekilde %1,15’lik potasyum klorür ilave edildikten sonra soğuklukları muhafaza edilerek cam-teflon homojenizatörde 16.000 devir/dakika hızda 3 dakika homojenize edildi. Hazırlanan bu homojenatlarda doku MDA tayinleri yapıldı. Geri kalan homojenat +4°C’de 45 dakika süreyle 3500 rpm’de santrifüj edilerek süpernatant elde edildi. Bu süpernatantlarda GSH ve protein düzeyleri ile GSH-Px ve CAT enzim aktiviteleri ölçüldü. Geri kalan süpernatant kısmına kloroform/etanol (3/5, h/h) karışımından oluşan ayıraç 1/1 (h/h) oranında ilave edildi ve vorteks yardımıyla karıştırıldı. Daha sonra 45 dakika 3500 rpm’de

santrifüj edildi. Üstte kalan kloroform/etanol fazında SOD enzim aktivitesi ve protein ölçümleri tekrar yapıldı.

3.2.3.Doku tiyobarbütirik asit reaktif substans (TBARS) düzeylerinin ölçümü

Doku TBARS düzeylerinin tayini spektrofotometrik olarak Ohkawa ve ark. tarafından önerilen metoda (128) göre yapıldı.

Prensip: Doku TBARS tayini; aerobik şartlar altında ve Ph:3,5'te, doku homojenatının kaynar su banyosunda bir saat inkubasyonu sonucu, lipid peroksidasyonunun sekonder ürünü olan malondialdehitin (MDA) tiyobarbütirik asit (TBA) ile oluşturduğu pembe renkli kompleksin 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümüne göre yapıldı.

3.2.4. Doku süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ölçümü

Süperoksit dismutaz, oksidatif enerji üretimi sırasında oluşan toksik süperoksit radikallerinin (O_2^-) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandırır. Dokulardaki SOD enzim aktivitesi Sun ve ark. (129) tarafından tarif edilen metoda göre yapıldı.

Prensip: Bu yöntemde SOD aktivitesi, ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgenmesi esasına dayanmaktadır. Oluşan süperoksit radikallerinin NBT'yi indirgemesi ile oluşan renkli formazon spektrofotometrik olarak ölçülür. Bu kompleks 560 nm'de maksimum absorbands verir. Enzimin olmadığı ortamlarda indirgenme meydana gelerek mavi-mor renk oluşmaktadır. Ortamda SOD bulunduğunda ise indirgenme olmayıp mavi-mor renk oluşmaz ve enzim aktivitesine bağlı olarak daha açık bir renk oluşur.

3.2.5. Doku glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivite ölçümü

Glutasyon peroksidaz, redükte glutasyonu kullanarak H_2O_2 'nin suya dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. Dokulardaki GSH-Px aktivitelerinin tayini Beutler (130) tarafından tarif edilen metoda göre yapıldı.

Prensip: Glutasyon peroksidaz, H_2O_2 varlığında GSH'yi okside glutasyon (GSSG)'a dönüşmesini katalize eder. H_2O_2 'nin bulunduğu ortamda GSH-Px'in oluşturduğu GSSG, glutasyon redüktaz ve NADPH yardımıyla tekrar GSH'a dönüştürülür. GSH-Px aktivitesi, deney ortamındaki NADPH'nin $NADP^+$ 'ya çevrilmesi ile optik dansitede meydana gelen absorbands farkının 340 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile hesaplanır.

3.2.6. Doku katalaz (CAT) enzim aktivitesinin ölçümü

Katalaz, katalitik aktivitesiyle H_2O_2 'yi dekompoze ederek su ve oksijene dönüştürmektedir. Dokulardaki CAT enzim aktivitelerinin tayini Aebi (131) tarafından tarif edilen metoda göre yapıldı.

Prensip: Hidrojen peroksit, 240 nm dalga boyunda maksimum absorbanans göstermektedir. Deney ortamına ilave edilen H_2O_2 'nin CAT enzimi tarafından parçalanması, ultraviyole spektrumunda bir absorbanans azalması olarak takip edilir. Absorbansta görülen bu azalma enzim aktivitesi ile doğru orantılıdır.

3.2.7. Redükte glutasyon (GSH) ölçümü

Dokulardaki GSH aktiviteleri Ellman (132) tarafından ditiyonitrobenzoik asit geri çevirim metodu olarak tanımlanan yöntemle göre tayin edildi.

Prensip: 5,5'-ditiyo-bis[2-nitrobenzoik asit] (DTNB), sülfhidril bileşikler tarafından redükte edilerek bir disülfid bileşiği olan sarı renkli kompleks oluşturur. Bu sarı renkli bileşiğin optik dansitesi 412 nm dalga boyunda ölçülerek GSH aktivitesi saptanır.

3.2.8. Doku protein ölçümü

Homojenat ve süpernatantlardaki protein miktarı tayinleri Lowry ve ark. (133) tarafından tarif edilen yöntemle göre ölçüldü.

Prensip: Alkali bakır ayırıcındaki Cu^{++} peptid bağları ile kompleks yapmaktadır. Her 7 veya 8 aminoasit artığı 1 atom bakır bağlamaktadır. Folin- Fenol ayırıcı, bakır ile muamele edilmiş karışıma ilave edildiğinde mor-mavi bir renk şekillenir. Oluşan bu renk 650 nm'de okunur.

3.3. Elisa Çalışması Metod

Yapılan çalışmada sitokin düzeyleri, ELISA yöntemi ile ticari kitler kullanılarak, kitlerde bulunan prosedürlere uygun şekilde yapılmıştır. TNF-a (cat#EK0526) ve IL-1 beta için (cat#EK0393) Boster marka ticari kit, IL-4 (lot#20161209) için ise rel assay diagnostic ticari kiti kullanılmıştır. Sonuçlar 450 nm ELISA (CIOM Medical Co. Ltd, Changchun, China)

okuyucuda okutuldu. İstatistiksel değerlendirmeler, doğrusal regresyon yöntemi kullanarak yapıldı, sonuçlar ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak ifade edildi.



4. BULGULAR

4.1.Biyokimyasal Bulgular

Tablo 1’de TBARS, SOD, CAT, GSH ve GPx düzeylerine ait değerler verilmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda IR oluşturulan sıçanlarda oksidatif hasarın göstergesi olan TBARS düzeyinin kontrol ve diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı belirlendi. Bununla birlikte karvakrol uygulamasının IR’ nin neden olduğu TBARS artışını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı ve IR + KR grubundaki TBARS düzeyinin kontrol grubunun değerlerine yaklaştığı tespit edildi.

Sadece karvakrol verilen grupta kontrol grubu ile arasında rakamsal farklılıklar olsa da istatistiksel olarak anlamlı değişimlerin olmadığı, bununla birlikte IR+KR uygulamasının antioksidan savunma sistemi elemanları olan GSH, SOD, GPx ve CAT düzeylerinde istatistik olarak önemli düzeyde azalmaya neden olduğu gözlemlendi. Ancak KR uygulamasının GSH, GPx, CAT ve SOD düzeylerinde IR’ ye bağlı olan değişikliği giderdiği ve istatistiksel olarak IR grubundan farklı olduğu gözlemlendi.

Tablo 1: İskemi oluşturulmuş (IR) ve tedavi amaçlı karvakrol verilmiş sıçanlarda TBARS, GSH, CAT, SOD ve GPx düzeyleri (ort±SEM n=7)

	TBARS	GSH	SOD	CAT	GPx
Kontrol	14,28±1,27 ^a	255,8±28,1 ^a	14,97±1,56 ^a	0,014±0,0002 ^a	231,4±21,1 ^a
KRV	13,37±1,16 ^a	280,1±32,5 ^a	15,31±1,70 ^a	0,013±0,0004 ^a	225,9±19,2 ^a
IR	19,10±2,03 ^b	163,9±24,6 ^b	9,57±0,95 ^b	0,006±0,0003 ^b	152,1±14,2 ^b
IR+KRV	15,19±2,91 ^a	215,7±28,9 ^c	12,98±1,25 ^c	0,010±0,0005 ^c	198,7±18,7 ^c

Aynı sütundaki a, b ve c harfleri gruplar arasındaki istatistiksel farklılığı ($p \leq 0.01$) göstermektedir.

4.2.Eliza Bulguları

Sıçanlarda yapılan deneysel çalışmada alınan kan ve beyin dokusu süpernatantında, proinflatuvar parametrelerden olan ve akut inflamasyonun önemli bir aracı olan TNF alfa ve

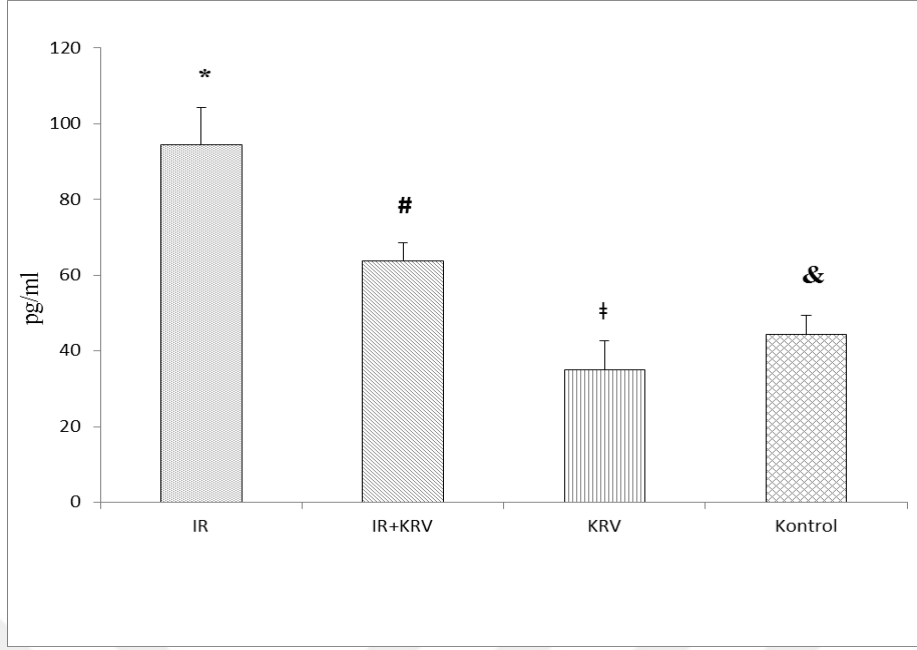
IL-1 β düzeylerinin iskemi ve iskemi+karvakrol grubunda kontrol ve sadece karvakrol verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tablo 1 ve 2 de tespit edildi. Bununla birlikte iskemi ve iskemi+karvakrol grubu arasında da anlamlı farklılığın olduğu belirlendi. Sonuç olarak, şekil 7, 8, 9, ve 10'da görüldüğü gibi her iki sitokin düzeyinde iskemiye bağlı oluşan artışın karvakrol ile kısmi olarak giderildiği tespit edildi. Bir anti-inflamatuar sitokin olan IL-4 düzeyinin ise iskemiye bağlı olarak hem beyin süpernatantında hem de serum da iskemi grubunda anlamlı düzeyde azaldığı karvakrol tedavisi ile oluşan düşüşün anlamlı düzeyde giderildiği, şekil 9 ve 10'da gösterilmiştir.

Tablo 2: Rat serumlarında IL-1 beta-Tnf-alfa ve IL-4 düzeyleri

beyin	IL-1beta pg/ml	Tnf-alfa pg/ml	IL-4 ng/L
IR	693,2 $\pm$ 25,2 ^a	167,8 $\pm$ 23,2 ^a	27,43 $\pm$ 2,97 ^a
IR+karv	482,9 $\pm$ 60,2 ^b	109,0 $\pm$ 13,7 ^b	40,65 $\pm$ 2,76 ^b
KARv	391,5 $\pm$ 46,6 ^c	80,3 $\pm$ 7,48 ^c	43,18 $\pm$ 1,14 ^{bc}
cmc	360,9 $\pm$ 50,6 ^c	81,5 $\pm$ 10,4 ^c	43,75 $\pm$ 1,01 ^c

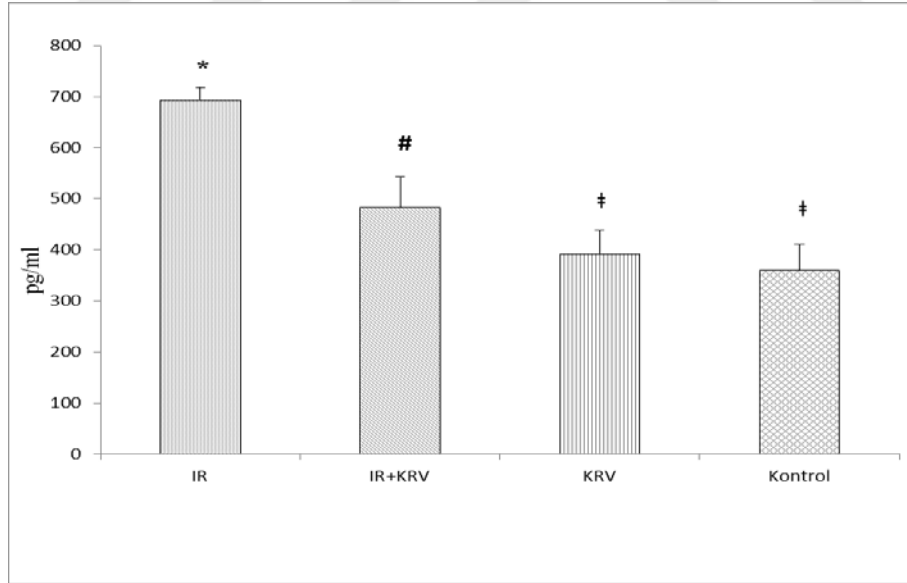
Tablo 3: Rat beyin süpernetantında IL-1 beta-Tnf-alfa ve IL-4 düzeyleri

serum	IL-1beta pg/ml	Tnf-alfa pg/ml	IL-4 ng/L
IR	94,4 $\pm$ 9,77 ^a	102,4 $\pm$ 7,35 ^a	11,17 $\pm$ 0,74 ^a
IR+karv	63,9 $\pm$ 4,56 ^b	86,16 $\pm$ 9,27 ^b	15,61 $\pm$ 1,70 ^b
KARv	35,0 $\pm$ 7,73 ^c	50,75 $\pm$ 11,6 ^c	21,86 $\pm$ 2,56 ^c
cmc	44,4 $\pm$ 5,08 ^d	45,33 $\pm$ 9,92 ^c	19,98 $\pm$ 1,85 ^c



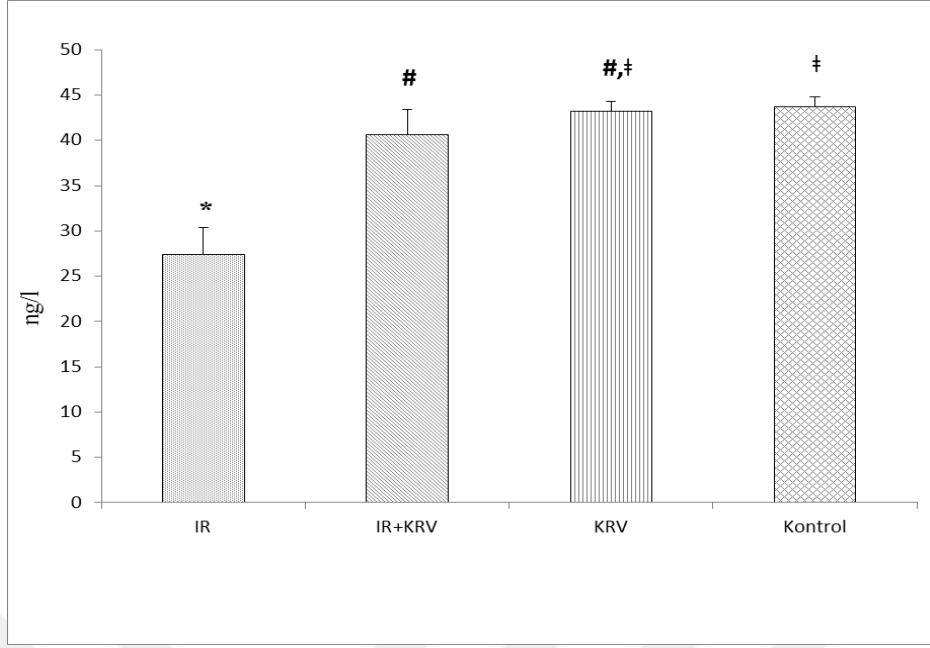
Şekil 7. Rat serum IL-1 beta düzeyleri(pg/ml ±SD)

* # ‡ ve & gruplar arası farklılık göstermektedir (p<0,01)



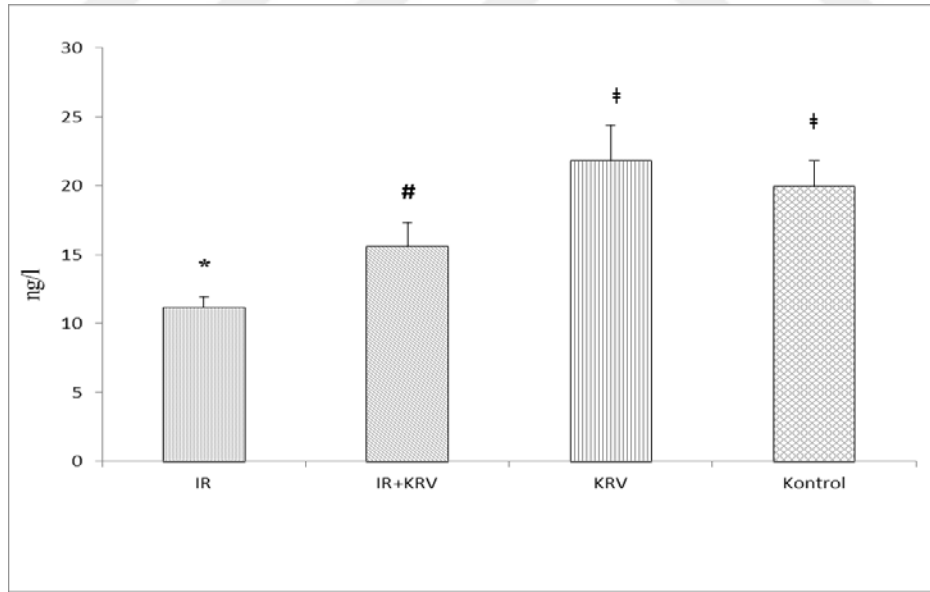
Şekil 8. Rat beyin IL-1 beta düzeyleri (pg/ml ±SD)

* # ‡ ve & gruplar arası farklılık göstermektedir (p<0,01)



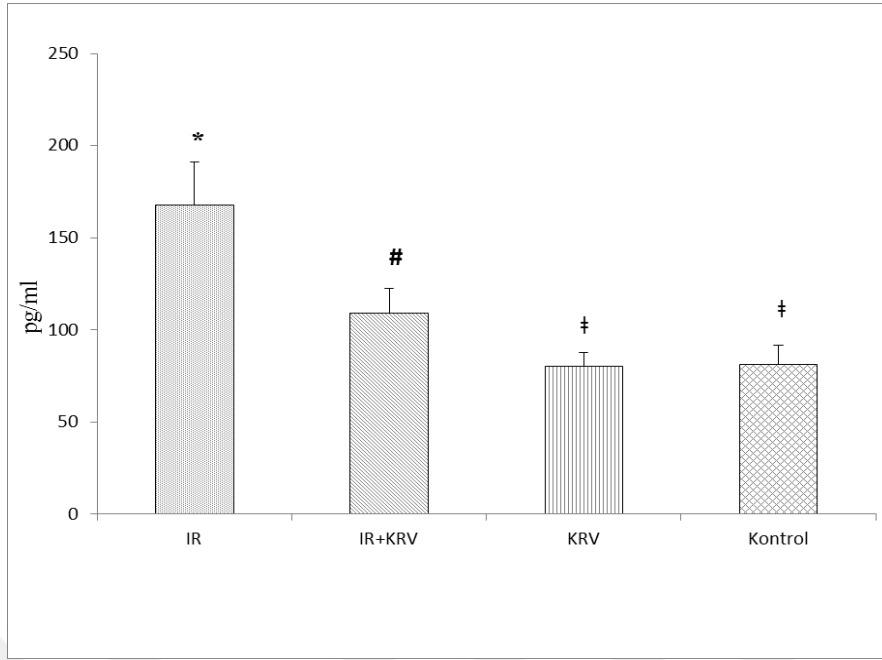
Şekil 9. Rat beyin IL-4 beta düzeyleri(ng/ml ±SD)

* # ‡ ve & gruplar arası farklılık göstermektedir (p<0,01)



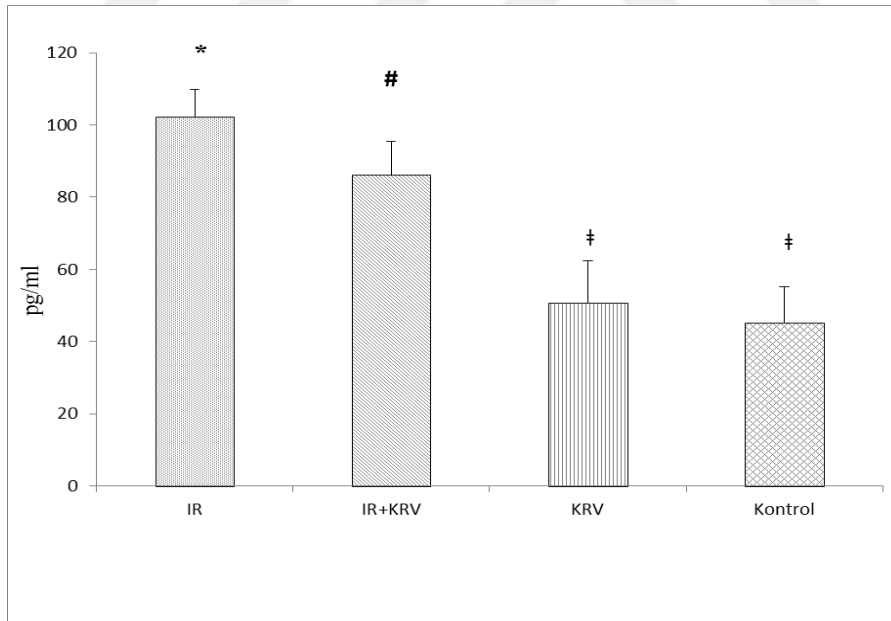
Şekil 10. Rat serum IL-4 beta düzeyleri(ng/ml ±SD)

* # ‡ ve & gruplar arası farklılık göstermektedir (p<0,01)



Şekil 11. Rat beyin TNF-alfa düzeyleri(ng/ml $\pm$ SD)

* # ‡ ve & gruplar arası farklılık göstermektedir ($p < 0,01$)



Şekil 12. Rat serum TNF-alfa düzeyleri(ng/ml $\pm$ SD)

* # ‡ ve & gruplar arası farklılık göstermektedir ($p < 0,01$)

5.TARTIŞMA

1-İskemi dokulara kan sağlamakla görevli damarsal yapıların, herhangi bir mekanik veya pıhtı benzeri bir etkenle tıkanması sonucunda, damarın beslediği dokularda doku beslenmesi bozukluğunun ortaya çıkmasıdır. İnme; yine beyni beslemekte olan damarsal yapıların değişik patolojik süreçler sonucunda tıkanıp, daralması veya damarlarda bulunan kanın, damar bütünlüğünü bozucu sebepler dolayısıyla dışarı çıkması sonucu oluşan klinik tablolardır. Ani olarak gelişen inmeler, global veya fokal bozukluklara sebebiyet verebilir (133).

2-Dünyada en sık üçüncü ölüm sebebi olarak gösterilen inmeler, ani ölüm ve yaşamın geri kalanı boyunca sürececek morbiditelere sebebiyet verebilirler (5).

3-DSÖ verilerine göre dünyada gerçekleşen tüm ölümlerin %9.7'sinden sorumlu olan ve yıl başına 5.7 milyon insanın ölümünden sorumlu tutulan bir sebep olarak inme, dikkat çekmektedir. (7)

4-İnmelerde gelişen hasar tiplerinden birisi de İskemik reperfüzyon (I/R) hasarıdır. İskemik reperfüzyon hasarında en önemli mekanizmalarının başında, serbest oksijen radikallerinin (SOR) birikimi ve bunlara bağlı oluşan hücre zararı gelmektedir. SOR hücre membranında hasar oluşturur ve bunu yaparken kullandığı mekanizma ise lipid peroksidasyonudur. Reoksijenasyon sırasında parankimal ve endotelial hücrelerden, bölgeye gelen lökositlerden ortaya çıkan bu serbest oksijen radikallerinin artmasıyla zedelenme daha da artabilir. Lökositler reperfüze olan dokularda toplanmaya başlar ve daha sonrasında sitokinlerin de artması ve olaya dahil olmaları ile hücre hasarı daha da artar. Hasarı azaltmak adına, SOR'ni ortadan kaldırmak gerekmektedir (134).

5-Bunları sağlayan maddeler ise antioksidanlar (E vitamini, askorbik asit, glutatyon) ve çeşitli enzimler (katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz) dır (135).

6-Yıllardan beri, antioksidan ve antitümöral etkileri, farmakolojik etkileri dolayısıyla bitkisel kaynaklı birçok ürün dikkatleri üzerlerine çekmektedirler (106).

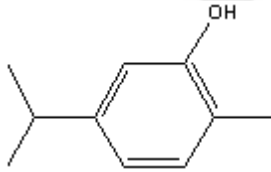
7- Bitkisel kaynaklı ürünleri araştırmadaki en iyi yaklaşımların başında gelen ise, modern bilimi saf dışı bırakmadan, onun ışığında geçerli ve güvenilir testler sonucu güvenilirlik ve etkinliği test edilip ispatlanmış bitki ve ajanların seçimi olarak görülmektedir (136).

8-Aromatik bitkilerde var olan antioksidan özelliklerin kökeni bitkilerin yapısında yer alan fenol bileşiklerinden kaynaklanmaktadır (107).

9-Fenol bileşikleri temel olarak antioksidan etkinliklerini mekanizma bazında, serberst oksijen radikallerinin temizlenmesi, metal şelatlama özellikleri ve tekli olarak oluşan oksijen bileşiklerinin oluşumunu engelleme ve/veya azaltma şeklinde göstermektedirler (108).

10-Bu bileşikler birçok biyomolekül tarafından oluşturulan oksijen radikallerinin oluşumunu engellemek adına yapılarındaki aromatik halkalarda bulundurdıkları hidroksil grupların içerisindeki hidrojeni vererek, radikal oluşumunu engellemektedirler (110).

11-Ülkemizde üzerinde en fazla çalışma yapılan bitkilerin başında kekik gelmektedir. Bu bitki ile çalışma yapılmasının başında ise içerdiği “Karvakrol” etken maddesi gelmekte olup, bu madde sahip olduğu antioksidan etkiler dolayısıyla dikkatleri üzerine çeken fenolik bir bileşiktir. (112)



Şekil 13. Car[®] ün açık kimyasal formülü (113).

Car[®]; açık formülü; 2-metil -5-(1-metil etil) fenol, kapalı formülü; C₁₀H₁₄O, molekül ağırlığı; 150,21 gram/mol olan bir bileşiktir (121).

12-Yapılan bir çalışmada Car[®] ün UVB (ultraviyole B)[®] nin uyardığı DNA hasarına, lipid peroksidasyonu ve oksidatif strese karşı hücreyi belirgin derecede koruduğu gösterilmiştir (127).

13-Lido ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı, “Karvakrol, Sıçanlarda PI3K-Akt Yolu düzenleyerek, İskemi Reperfüzyon Hasarını Azaltır (Carvacrol Alleviates Ischemia Reperfusion Injury by Regulating the PI3K-Akt Pathway in Rats)” isimli çalışmasında Wistar sıçanlarında hepatoportal ven, hepatik arteriyel ve hepatik kanalı izole edilmiş ve 30 dakika süreyle klemplenmiş, ardından 2 saatlik reperfüzyon uygulanmıştır. Buffalo sıçan karaciğeri (BRL) hücreleri, hipoksi altında 4 saat inkübe edilmiş, in vitro koşullarda H/R(hypoxia/restoration) modelinin oluşturulması için normoksik koşullar 10 saat boyunca takip edilmiştir. Ardından

karaciğer hasarı, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) ve hepatik süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon (GSH) düzeyleri izlenmiştir. Sonuçta Carvacrol, I/R sıçanlarında karaciğer hücrelerinin ALT ve AST serum düzeylerini, histolojik değişikliklerini ve apoptozunu önemli ölçüde azaltarak, I/R'ye bağlı ortaya çıkan karaciğer hasarına karşı koruduğu, SOD aktivitesini ve MDA içeriğini önemli ölçüde azaltarak ve I / R sıçanlarında CAT aktivitesini ve GSH içeriğini geri kazandırarak, I/R sıçanlarında anti-oksidatif etkinlik sergilediği ortaya konulmuştur. Moleküler mekanizmalar üzerine yapılan araştırmada ise, Karvakrol'ün, Bax'ın ekspresyonunu düşürdüğü ve Bcl-2'nin ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında antioksidan parametreler bazında benzer sonuçlara ulaşıldığı ve bu çalışmada olduğu gibi I/R sıçanlara uygulanan karvakrol'ün iskemik parametrelerde iyileşme sağladığı görülmektedir (137).

14-Peng ve ark.larının 2017 yılında yapmış oldukları “Antioksidatif ve Antiapoptotik Yollar Yoluyla Carvacrol'un Etanol Kaynaklı Hipokampal Nöronların Bozulması Üzerindeki Nöroprotektif Etkileri (The Neuroprotective Effects of Carvacrol on Ethanol-Induced Hippocampal Neurons Impairment via the Antioxidative and Antiapoptotic Pathways) isimli çalışmada Etanol'e maruz bırakılan farelerde antioksidatif enzimlerin ve antioksidanların aktivitelerini azaldığı (SOD, GSH, GSH-PX, ve CAT) ve 50 ve 100 mg / kg'lık karvakrol tedavisi, yukarıdaki değişiklikleri önemli ölçüde tersine çevirdiği gösterilmiş olup, buna ek olarak lipid peroksidasyonunun önemli bir göstergesi olan MDA düzeyleri de etanole maruz bırakılan farelerde artmış iken, yine karvakrol tedavisi alan farelerde baskılanmış olduğu görülmüştür. Sonuç olarak çalışmamızın bulgularında IR ve IR/Car grupları arasında SOD, GSH, GSH-PX, ve CAT enzim aktiviterinde görülen artış gibi Peng ve ark. Nın yaptığı bu çalışmada da benzer sonuçlara varılmıştır (138).

15-2012 yılında Hailong ve ark.nın gerçekleştirdiği “Carvacrol, a Food-Additive, Provides Neuroprotection on Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Mice” isimli çalışmada 75 dakikalık iskemi ve 24 saatlik reperfüzyon hasarı sonucu verilen 50mg/kg'lık karvakrol tedavisinin infarkt hacmini önemli derecede azalttığı ve nörolojik defisitleri düzelttiği tespit edilmiştir.. Bu nöroproteksiyonun da doz bağımlı bir şekilde olduğu saptanmıştır. Reperfüzyondan 2 saat sonra intraperitoneal uygulandığında ise infarkt hacminde hala koruma sağladığı; bununla birlikte, intraserebroventriküler tedavi sonrasında, reperfüzyondan 6 saat sonra fareler karvakrol ile tedavi edildiğinde bile enfarktüs hacmini azalttığı belirlenmiştir. Çalışmamızda ise I/R yapılan farelere benzer dozlar verilerek, benzer bir deney gerçekleştirilmiş, iskemiye oksidatif hasar yoluyla artırabilecek medyatörlerde azalma,

koruyucu enzimlerde ise artış sağlandığı gözlemlenmiştir. İki çalışma bu yönleri ile benzerlik göstermekte olup, hem bizim çalışmamız hem de bu çalışmada iskemik hasara karşı koruyucu bir ajan olan karvakrol'un etkinliği saptanmıştır (139).

16-2013 tarihli “Karvakrol'un, Sıçanların Akut Miyokard İnfarktüsüne karşı Anti-oksidatif ve anti-apoptotik yollardan koruyuculuğu (Carvacrol Protects against Acute Myocardial Infarction of Rats via Anti-oxidative and Anti-apoptotic Pathways)” isimli çalışmada yapay olarak MI hali yaratılan farelerde, Karvakrol ile tedavi edilen gruplarda malondialdehit (MDA) seviyesinin azalması, süperoksit dismutaz (SOD) ve enzimatik olmayan temizleyici glutatyonun (GSH) yanı sıra glutatyon peroksidaz (GSH-PX) aktivitelerinin yükseldiği ortaya konulmuştur. MI sonrası karvakrol tedavisinin anti-oksidatif ve antiapoptotik özelliklere sahip olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda da benzer sonuçlar gözlemlenmiştir (140).

17-Zhen song ve ark.nın 2015'te karvakrol'un spinal kord hasarı üzerine iyileştirici etkilerini konu alan bir çalışma olan “Carvacrol protects against spinal cord injury in rats via suppressing oxidative stress and the endothelial nitric oxide synthase pathway” isimli çalışmada, Wistar sıçanlarına karvakrol veya tuzlu su, 46 gün için 25, 50 ve 100 mg / kg'lık dozlarda uygulandı. Spinal kord hasarı sonrası nöronal fonksiyon, Malondialdehit, katalaz, süperoksit dismutaz glutatyon peroksidaz enzim aktiviteleri ölçümleri yapılan çalışmada, spinal kord'da nöronal iyileşme etkilerinin görülmesi yanısıra; karvakrol'un spinal kord, oksidatif stres, eNOS, nitrik oksit üretimi ve apoptoz ile ilişkili moleküllerdeki su içeriği üzerinde engelleyici etkilere sahip olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar karvakrol'un oksidatif strese ve eNOS sinyal yoluna aracılık ederek spinal hasara karşı koruduğunu önermektedir. Çalışmamızda olduğu gibi bu Zhen Song ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada da, karvakrol'un spinal hasar sonrası gelişen oksijen radikallerini engelleyici nitelikte etki gösterdiği ortaya konulmuştur (141).

18-TRPC1 Eliminasyonu ile birlikte Karvakrol, farede travmatik beyin zedelenmesinden sonra işlevsel iyileşmeyi nasıl etkilediğine dair yapılmış olan 2012 tarihli bir çalışmada, travmatik beyin hasarı sonrası karvakrol verilen farelerde gözlem sonrası beyin hasarının önemli ölçüde iyileştiği ve belirgin bir düzelme sağlandığı görülmüştür. Bunun yanında TRPC1 eliminasyonu da karvakrol tedavisine eklendiğinde istatistiki olarak belirgin düzelmenin saptandığı da görülmektedir. Çalışmamızda bulunan sonuçlara paralel olarak bu

Çalışmada da, karvakrol'un beyin hasarı sonrası görülen belirgin iyileşmeden sorumlu olarak görülmektedir (142).

Karvakrolün yapısında bulunan fenolik bileşik, antioksidan etkinlikten sorumludur (107). Bu etkisini; serbest oksijen radikallerini temizlemesi, metal iyonları ile bileşik oluşturarak ortamdan azalmasını sağlaması (şelatlama) ayrıca tekli oksijen oluşumunu engelliyerek yapmaktadır (108,109). Karvakrolün aromatik halkasında bulunan hidroksil (OH⁻) grubundaki hidrojen iyonunu salarak ortamdaki serbest oksijen radikalleri ile etileşime girer ve oksitlenme etkilerini durdurur (110).

Çalışmamızın sonucuna yansıdığı gibi karvakrol anti oksidan etkisini bu mekanizma ile gerçekleştirmektedir.



6. SONUÇ

Bu çalışmada ratlarda kontrollü bir şekilde oluşturulan iskemi tablosuna ek olarak reperfüzyon uygulanması ve iskemi oluşturulmayan grupta olmak üzere karvekrol (KR) tedavisinin etkinliği değerlendirildi. İskemi oluşturulan veya oluşturulmayan gruba CMC içerisinde çözölmüş 50 mg/kg dozunda karvakrol gavaj yoluyla 15 gün boyunca verildi. Kontrol gruplarında ise çözücü olarak kullanılan CMC solüsyonları verilerek gözlemlendi. Çalışma sonucu yapılan analizlere göre; ölçümü yapılan KR uygulamasının GSH, GPx, CAT ve SOD düzeylerinde IR' ye bağılı olan değışikliğı giderdiği ve istatistiksel olarak IR grubundan farklı olduğı gözlemlendi. Çalışmada alınan kan ve beyin dokusu süpernatantında, proinflatuvar parametrelerden olan ve akut inflamasyonun önemli bir aracı olan TNF alfa ve IL-1β düzeylerinin iskemi ve iskemi+karvakrol grubunda kontrol ve sadece karvakrol verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı, ek olarak iskemi ve iskemi+karvakrol grubu arasında da anlamlı farklılığın olduğı belirlendi. İskemi grubunda bütün bunlara ilaveten IL4 düzeylerinde de anlamlı düşüş olduğı kaydedildi. Literatürde KR etkileri arasında antioksidan aktiviteyi artırma, serbest oksijen radikallerinin azaltılması mekanizmalarını destekleyici rol oynama gibi etkileri bulunan KR çalışmamızda bulunan bütün bulgular bakımından özellikle son yıllarda yapılan karvakrolün serebral iskemi üzerindeki noroprotektif etkisi ile ilgili güncel çalışmalar incelendiğinde, çalışmamızın da literatürle uyumlu olduğı saptandı.

Sonuç olarak bütün bu bilgiler ışığında H1 hipotezi, herhangi bir nedenle serebral dokuda meydana gelen iskemi üzerinde, karvakrol'ün beyni koruyucu ve iskemiye sınırlayıcı etkisi bulunmaktadır, kabul edildi.

KAYNAKLAR

- 1- Sacco RL. Vascular disease. In; Rowland L(ed). Merritt's Textbook of Neurology. 9th ed. Williams and Wilkins, New York. 1995. Ch 33:227-242.
- 2-Appelros P, Stegmayr B, Terént A Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. Stroke 2009; 40: 1082-1090.
- 3-Mensah GA. Epidemiology of stroke and high blood pressure in Africa. Heart 2008; 94: 697-705.
- 4-Malgrem R,et al. Geographical and secular trends in stroke incidence Lancet 1987;2: 1196-1201.
- 5-Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 1269-1276.
- 6-Bonitta R: Epidemiology of stroke. Lancet 1992; 339:342-344
- 7-Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2009; 119: e21-181.94: 697-705.
- 8-Rothwell PM. The high cost of not funding stroke research: a comparison with heart disease and cancer. Lancet 2001; 357: 1612-1616.
- 9-Cerebrovascular Disorders. A clinical and research classification. WHO Offset Publ. No:43 Ceneva, 1978
- 10-Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. Stroke 2000; 31: 2080-2086.
- 11-Araka H, Hayashi M, Date C et al. Epidemiologic studies of stroke in Slubata, a Japanese provincial city preliminary report on risk factors for cerebral infarction. Stroke 1985;16:773-780.
- 12- Balkan S.Serebrovasküler Hastalıklar.GüneşKitabevi Yayınları 2002
- 13-Öge AE İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Kitabı..Nobel Yayınları .2004
- 14- Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al.

- Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1074-1084.
- 15- Yıldız N, Şanal E, Sarsan A, Topuz OI, Ardıç F. İnmeli hastaların özellikleri ve fonksiyonel sonuçlarını etkileyen faktörler. *FTR Bil Der - J PMR Sci* 2009;12: 59–66.
- 16-Erdal N, Altunkaynak Y, Altunkaynak E, Öztürk M, Mutluay B, Köksal A, Baybaş S. Migrenli Hastalarda Oksidatif Stresin Göstergesi Olarak Lipid Peroksidasyonunun İncelenmesi. *Düşünen Adam* 2005 18(3):129–135.
- 17-Sarkar PK, Lambert LA. Etiology and treatment of hyperhomocysteinemia causing ischemic stroke. *Int J. Clin. Pract.* 2001;55(4) :262-8.
- 18-Kutluk K. , İskemik inme. Risk faktörleri ve primer koruma; Nobel Kitabevi. 2004.
- 19-Demirci S. Serebrovasküler hastalıklarda risk faktörleri. 1995 (Tez)
- 20-Kagan A, Popper J, Reed DM, MacLean CJ, Grove JS. Trends in stroke incidence and mortality in Hawaiian Japanese men. *Stroke* 1994; 25(6): 1170–1175
- 21-Bradley G. Walter, Daroff Robert B., Fenichel M. Gerald, Jankovic Joseph, *Vascular Diseases of Nervous System. Neurology in Clinical Practice . Fourth edition. Butterworth Heinemann, Elsevier. 2004; Chapter 57: Volume II: 1197-1199*
- 22-Telman G, Sprecher E, Namestnikov O, Kouperberg E. Comparison of risk factors and work-up in young and middle-aged patients with TIA and ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2010; 17(4): 567–571.
- 23-Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005; 36: 2773-2780.
- 24-UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS 38. BMJ* 1998; 317: 703–713.
- 25-Sanossian N, Ovbiagele B. Prevention and management of stroke in very elderly patients. *Lancet Neurol* 2009; 8(11): 1031–1041.
- 26-Air EL, Kissela BM. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care* 2007; 30: 3131-3140
- 27-Tuomilehto J, Rasteryle D. et al: Diabetes Mellitus as a risk factor for death from stroke: A prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 1996; Vol 27: 210-15
- 28-Leppälä JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors

for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke* 1999; 30: 2535-2540.

29- Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med ClinNorth Am* 2008; 92: 17-40

30-Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Doi M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2009; 119: 2136-2145.

31-Bruce Ovbiogek et al: Effect of smoking status on outcome after ischemic stroke. *Cerebrovascular D.* 2006; Vol 21: 260-65

32-Demirci S,Yalçiner BZ, Bakaç G, Dayan C, Aysal F. İnmelerde Tekrarlayıcılığı Etkileyen

33-Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8(5): 453–463.

34- Edward M et al: Emerging medical and surgical management strategies in the evaluation and treatment of intracerebral hemorrhage. *Mayo Clin Proc.* 2005; Vol 80: 420-33

35-Finsterer J, Stöllberger C. Strategies for primary and secondary stroke prevention inatrial fibrillation. *Neth J Med* 2008; 66: 327-333.

36-Galimanis A, Mono ML, Arnold M, Nedeltchev K, Mattle HP. Lifestyle and stroke risk: a review. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 60-68

37- Martinelli Ido et al: Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke. *Haematologica* 2006 ; Vol 91: 844-847

38-Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfield CM, et al, physical activity in older middle aged men and reduced risk of stroke: The Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol.* 1994;139:881 – 893.

39-Levine SR. Hypercoagulable states and stroke: a selective review. *CNS Spectr* 2005;10: 567-578.

40-Seug-Ha Suk MD et al: Abdominal obesity and risk of ischemic stroke. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2003; Vol 34: 1586

41- Del Sette M. Migraine and cerebrovascular risk. *Neurol Sci* 2010;31: S127-S128.

42-Selhub J. et al: Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid artery stenosis. *NEJM* 1995; vol .332: page- 286

43- BıçakcıŞ, Özeren A, Bıçakcı K, Peköz MT, Karayalçın C. İntraserebral Kanamalarda Risk Faktörleri Profili Ve MR-Anjiyografi Bulguları. *Türk*

- Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2007; 13(3): 87–90.
- 44- Nolte CH, Jungehulsing GJ, Rossmagel K, Roll S, Haeusler KG, Reich A, Willich SN, Villringer A, Muller- Nordhorn J. Vascular risk factor awareness before and pharmacological treatment before and after stroke and TIA. Eur J Neurol 2009; 16(6): 678–683.
- 45- Utku U. İnme Tanımı, Etyolojisi, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2007; 53(1): 1–3.
- 46- Sloan MA, Kittner SJ, et al. İlicit drug associated ischemic stroke in Baltimore – Washington Young Stroke Study. Neurology 1998;50:1688– 1693.
- 47-Köseoğlu A, Köseoğlu Z, Satar D. Serebral iskemi. Arşiv 2006; 15–61.
- 48-Dutta S, Padhye S, Priyadarsini KI et al., Antioxidant and antiproliferative activity of curcumin semicarbazone. Bioorg MedChem Lett 2005; 15:2738– 2744.
- 49- Shukla PK, Khanna VK, Ali MM et al., Anti-ischemic effect of curcumin in rat brain. Neurochem Res 2008; 33:1036–1043.
- 50- Kumral E. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji. 2004; 2(1): 15–21.
- 51-Yemişçi M, Gürer G, Dalkara T. İskemik inmede gelişen Fizyopatolojik olaylar. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2004; 2(1): 22–28.
- 52-Bouma GJ, Muizelaar JP , Stringer W A, et al. Ultra early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head injures patients using xenon-enhanced computeri- zed tomography.] Neurosurg 1992;77:360-368.
- 53-Astrup J, Siesjo BK, Symon L Thresholds in cerebral ischemia the ischemic penumbra. Stroke 1981;12(6): 726-730.
- 54-Muir KW, Buchan A, Kummer RV, et al. Imaging of acu- te stroke. Lancet Neural 2006;5:755-768.
- 55- Baron JC, Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. Cerebrovasc Dis 1999;9:193-201.
- 56-Brouns R, De Deyn PP. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. Clin Neurol Neurosurg 2009; 111(6): 483–495.
- 57-Siesjo BK Pathophysiology and treatment of focal ce- rebral ischemia: Part1- pathophysiology. J Neurosurg 1992;77: 169-184.
- 58-Thiyagarajan, S.S. Sharma , Life Sciences 74 (2004) 969–985. Dergisi 2005; 15(1): 33–38

- 59-del Zoppo GJ, von Kummer R, Hamann GF. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:1–9
- 60-Frijns CJ, Kappelle LJ. Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 2002; 33: 2115-2122
- 61-Memişoğulları R. Diyabette serbest radikaller ve antioksidanlar. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 3: 30–39.
- 62-Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev* 1999 Oct; 79: 1431-1568.
- 63- Giffard RG, Swanson RA. Ischemia-induced programmed cell death in astrocytes. *Glia* 2005; 50: 299-306.
- 64-Şener G, Yeğen BÇ. İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik gelişim* 2008: 5–13.
- 65-Rahman A, Üstünda B, Özercan İH, Burma O, Çekirdekçi A, Özveren MF, Uyar İS, Global serebral iskemi sonrası reperfüzyon hasarını azaltmada flavinoidlerin rolü. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 1999; 7: 6, 430–434.
- 66-Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol* 2006; 147: S232-240.
- 67-Aronowski J, Strong R, Grotta JC. Reperfusion injury: demonstration of brain damage produced by reperfusion after transient focal ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;1048-1056.
- 68-Barone FC, Feuerstein GZ. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 819-834.
- 69-Ferrarese C, Mascarucci P, Zoia C, Cavarretta R, Frigo M, Begni B, et al. increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999, 19: 1004-1009.
- 70-Zhu Y, Yang GY, Ahlemeyer B, Pang L, Che XM, Culmsee C, et al. Transforming growth factor-beta 1 increases bad phosphorylation and protects neurons against damage. *J Neurosci* 2002; 22: 3898-3909.
- 71-Yoldas T, Gonen M, Godekmerdan A, Ilhan F, Bayram E. The serum high-sensitive C reactive protein and homocysteine levels to evaluate the prognosis of acute ischemic stroke. *Mediators Inflamm* 2007; 2007: 15929.
- 72-Elkind MS. Inflammatory mechanisms of stroke. *Stroke* 2010; 41: S3-8.
- 73-Spera PA, Ellison JA, Feuerstein GZ, Barone FC. IL-10 reduces rat brain injury following focal stroke. *Neurosci Lett* 1998; 251: 189-192.
- 74-Lévy L, Fautrel B, Barnette T, Schaeffer T. Incidence and risk of fatal

- myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 673-679.
- 75- Baizabal-Carvallo JF, Samson Y. Microembolic signals in systemic lupus erythematosus and other cerebral small vessel diseases. *J Neurol* 2010; 257: 503-508.
- 76-Kumral E. Merkezi sinir sistemi damarsal hastalıkları, Güneş tıp Kitabevi, 2011, Ankara
- 77-Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke* 2009; 40: e331-339.
- 78-Demirci İ, Delibaşı T, Kayahan İK, Demirci EBS. Akut iskemik serebrovasküler olayda reperfüzyon hasarı engellenebilir mi? Moleküler mekanizmalara yönelik yeni gelişmeler. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2004; 2(3): 53-56.
- 79-Snell RS. *Clinical Anatomy*. 5.edition. Yıldırım M (Çeviren) s.706, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1998.
- 80-Gorgulu A, Kırış T. Eksitator aminoasitler ve eksitotoksosite. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2005; 15(1): 33-38
- 81-Huang D, Shenoy A, Cui J, Huang W, Liu PK. In situ detection of AP sites and DNA strand breaks bearing 3'- phosphate termini in ischemic mouse brain. *FASEB J* 2000;14:407-417
- 82-Mead GE, Shingler H, Farrell A, O'Neill PA, McCollum CN. Carotid disease in acute stroke. *Age Ageing* 1998; 27: 677-682.
- 83-Tatemichi TK, Young WL, Prohovnik I, Gitelman DR, Correll JW, Mohr JP. Perfusion insufficiency in limb-shaking transient ischemic attacks. *Stroke* 1990; 21: 341-347.
- 84-Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 3.Baskı, İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: s.74-93
- 85-Yoon W, Seo JJ, Cho KH, Kim MK, Kim BC, Park MS, et al. Symptomatic middle cerebral artery stenosis treated with intracranial angioplasty: experience in 32 patients. *Radiology* 2005; 237: 620-626.
- 86-Jackson C, Sudlow C. Comparing risks of death and recurrent vascular events between lacunar and non-lacunar infarction. *Brain* 2005; 128: 2507-2517.
- 87-Momjian-Mayor I, Baron JC. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke* 2005; 36: 567-77.
- 88-Pearce JM. Wallenberg's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 570.
- 89-Lee H, Kim JS, Chung EJ, Yi HA, Chung IS, Lee SR, Shin JY. Infarction in the

territory of anterior inferior cerebellar artery: spectrum of audiovestibular loss. *Stroke* 2009; 40: 3745-3751.

90-Terao S, Sobue G, Izumi M, Miura N, Takeda A, Mitsuma T. Infarction of superior cerebellar artery presenting as cerebellar symptoms. *Stroke* 1996; 27: 1679-1681.

91-Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke* 2003; 34: 2264-2278.

92-Ling L, Zhu L, Zeng J, Liao S, Zhang S, Yu J, Yang Z. Pontine infarction with pure motor hemiparesis or hemiplegia: a prospective study. *BMC Neurol* 2009; 9: 25.

95-Gacs G, Fox AJ, Barnett HJ, Vinuela F. Occurrence and mechanisms of occlusion of the anterior cerebral artery. *Stroke* 1983; 14: 952-959.

96-Yew KS, Cheng E. Acute stroke diagnosis. *Am Fam Physician* 2009; 80: 33-40.

97- Kirshner HS. Therapeutic interventions for prevention of recurrent ischemic stroke. *Am J Manag Care* 2008; 14: S212-226.

98- De Cristóbal J, Moro MA, Dávalos A, Castillo J, Leza JC, Camarero J, et al. Neuroprotective effect of aspirin by inhibition of glutamate release after permanent focal cerebral ischaemia in rats. *J Neurochem* 2001; 79: 456-459.

99- Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar 2. Baskı. 2005 Güneş Kitapevi Ankara

100-Liebeskind DS. Reperfusion for acute ischemic stroke: arterial revascularization and collateral therapeutics. *Curr Opin Neurol* 2010; 23(1): 36-45.

101- Donnan GA, Baron JC, Ma H, Davis SM. Penumbra selection of patients for trials of acute stroke therapy. *Lancet Neurol* 2009; 8(3): 261-269.

102-Kyan S, Öz Saraç M, Ersel M, Aksay E, Yürüktümen A, Musalar E, Çevrim Ö. Acil Servise Başvuran Akut İskemik İnme 124 Hastanın Geriye Yönelik Bir Yıllık İncelenmesi. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2009; 8(3): 15-20.

103- Marder VJ, Jahan R, Gruber T, Goyal A, Arora V. Thrombolysis with plasmin: implications for stroke treatment. *Stroke* 2010; 41: 45-49.

104-Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS et al. Multi MERCI Investigators, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39: 1205-1212.

105-Ginsberg MD. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview. *Stroke* 2009; 40: S111-114.

106-DeFeudis FV, Papadopoulos V, Drieu K. Ginkgo biloba extracts and cancer: a research area in its infancy. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17: 405-17.

- 107-Skerget, M., Kotnik, P., Hadolin, M., Hras, A.R., Simonic, M., Knez, Z. 2005. Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. *Food Chemistry*. 89: 191-198.
- 108-Rice-Avans, C.A., Miller, N.J., Bolwell, P.G., Bramley, P.M., Pridham, J.B. 1995. the relative antioxidant activities of plant-derived polyphenol flavonoids. *Free Radical Research*. 22 (4): 375-383.
- 109-Pekkarinan, S.S., Heinonen I.M., Hopia, A.I. 1999. Flavonoids quercetin, myricetin, kaempferol and (+) – catechin as antioxidants in methyl linoleate. *J. Sci. Food Agric*. 79: 499 506.
- 110-Burda, S., Oleszek, W. 2001. Antioxidant and antiradical activities of flavonoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 49: 2774-2779.
- 111-Baytop, T., 1999, Türkiye’de bitkiler ile tedavi, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul.
- 112-Baser, K.H.C. 2001. Her derde deva bir bitki kekik. *Bilim ve Teknik*. Mayıs. 74-77.
- 113-Yanishlieva NV, Marinova EM, Gordon MH and Raneva VG. Antioxidant activity and mechanism of action of thymol and carvacrol in two lipid systems, *Food Chemistry*. 1999; 64, 59–66.
- 114-Botsoglou, N.A., Grigoropoulou, S.H., Botsoglou, E., Govaris, A., Papageorgiou, G. 2003 b. The effects of dietary oregano essential oil and α -tocopheryl acetate on lipid oxidation in raw and cooked turkey during refrigerated storage. *Meat Science*. 65: 1193-1200.
- 115-Baydar H, Sagdıç O, Özkan G and Karadogan T. Antibacterial activity and composition of essential oils from *Origanum*, *Thymbra* and *Satureja* species with commercial importance in Turkey, *Food Control*. 2004; 15, 169–172.
- 116-Kulisic T, Radonic A, Katalinic V, Milos M. Use of different methods for testing antioxidative activity of oregano essential oil, *Food Chemistry*. 2004; 85, 633–640.
- 117-Azirak, S., 2007, Thymol ve Carvacrol’un in vivo genotoksik etkilerinin araştırılması, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Adana.
- 118-Sökmen A, Güllüce M, Akpulat HA, Daferera D, Tepe B, Polissiou M, Sökmen M, Sahin F. The in vitro antimicrobial and antioxidant activities of the essential oils and methanol extracts of endemic *Thymus spathulifolius*, *Food Control*. 2004;15, 627-634.
- 119-Ipek, E., Zeytinoglu, H., Okay, S., Tuylu, B.A., Kurkcuoglu, M. and Baser, K.H.C., 2005, Genotoxicity and antigenotoxicity of *Origanum* oil and carvacrol evaluated by Ames Salmonella/microsomal test, *Food Chemistry*, 93, 551-556.
- 120-Akgül, A., Ayar, A. 1993. Yerli baharatların antioksidan etkileri. *Doga-TR. J. of Agriculture and Forestry*. 17: 1061-1068.

- 121-De Vincenzi M, Stannati A, De Vincenzi A and Silano M. Constituents of Aromatic Plants: Carvacrol. *Fitoterapia*. 2004; 75, 801–804.
- 122-Magyar, J., Szentandrassy, N., Banyasz, T., Fulop, L., Varro, A., Nanasi, Peter P., 2004, Effects of terpenoid phenol derivatives on calcium current in canine and Human ventricular cardiomyocytes, *Eur J Pharmacol*, 487:29-36.
- 123-Victor VM, Rocha M, De la Fuente M. Immune cells: free radicals and antioxidant in sepsis. *Int Immunopharmacol* 2004;4:327-47.
- 124-Salvemini D, Cuzzocrea S. Oxidative stress in septic shock and disseminated intravascular coagulation. *Free Radic Biol Med* 2002;33:1173-85.
- 125-Sakaguchi S, Furusawa S. Oxidative stress and septic shock: metabolic aspects of oxygen-derived free radicals generated in liver during endotoxemia. *Immunol Med Microbiol* 2006;47:167-77.
- 126-Vardar, U.G., Candan, F., Somken, A., Daferere, D., Polissiou, M., Somken, M., Donmez, E., Tepe, B., 2003, Antimicrobial and antioxidant activity of the Essential oil and methanol extracts of *Thymus pectinatus* Fisch. Et Mey. Var. *Pectinatus* (Lamiaceae) *J. Agric.Food Chem.* 51:63-67.
- 127-Balakrishnan A., Khalid, S. Al-Numair, Abdullah. H. Al-Assaf, Chinnadurai, V. and Kodukkur, V.P., 2010, Protective Effect of Carvacrol on Oxidative Stress and Cellular DNA Damage Induced by UVB Irradiation in Human Peripheral Lymphocytes, *J. Biochem Molecular Toxicology*.
- 128-45. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 95 (2):351-8.
- 129-Sun Y, Oberley LW, Li Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem.* 34 (3):497-500.
- 130-Beutler E. (1975). Red cell metabolism. In: *A Manual of Biochemical Methods*. *Int J Mol Sci.* 13(2): 1790–1803
- 131-48. Aebi H. (1984). Catalase in vitro assay methods. *Methods Enzymol.* 105:121-6.
- 132-Ellman G. (1959). Tissue sulphydryl groups. *Arch Biochem Biophys.* 82(1):70-7.
- 133-Ropper AH, Brown RH. Serebrovasküler Hastalıklar. Çoban O, Bebek N (Çeviren) s.660-746, Ankara, Güneş Kitabevi, 2006.)
- 134-Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE, Hofman A.. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: Association with education. The Rotterdam study. *BMJ* 1995; 6985:970–973.)

135-İslekel H, İslekel S, Güner G: Biochemical mechanism and tissue injury of cerebral ischemia and reperfusion. *Norol Bil D* 2000; 17:2.)

136-Kirtikar KR, Basu BD. Indian medicinal plants. Vol 2, 2nd ed. Dehradun, India: Bishen Singh Mahendra Pal Singh; 1975. p. 842–844.)

137-Suo L, Kang K, Wang X, Cao Y, Zhao H, Sun X, Tong L, Zhang F. Carvacrol alleviates ischemia reperfusion injury by regulating the PI3K-Akt pathway in rats. *PLoS One*. 2014 Aug 1;9(8))

138-Peng W, Qian L, Hui Q, Hui D, Yonggang C, Juan Y, Ruxia L, Qianlong Z, Hui Z and Lihui Q. The neuroprotective effects of carvacrol on ethanol-induced hippocampal neurons impairment via the antioxidative and antiapoptotic pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*:Volume 2017 (2017). p:17)

139-Hailong Y, Zeng-Li Z, Jing C, Aijie P, Fang H, Xuanchen Q, Jinjiang H, Chun-Feng L and Xingshun X. Carvacrol, a Food-Additive, Provides Neuroprotection on Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Mice. *PLoS One*. 2012; 7(3))

140-Wei Y, Qing L, Sujuan Z. Carvacrol Protects against Acute Myocardial Infarction of Rats via Anti-oxidative and Anti-apoptotic Pathways. *Biol. Pharm. Bull.* 36(4) 579–584 (2013))

141-Zhen-Song J, Zhi-Chen P, Zhen-Hai H. Carvacrol protects against spinal cord injury in rats via suppressing oxidative stress and the endothelial nitric oxide synthase pathway. *Spandidos Publications*, 2015;p:5349-54)

142- Maximilian P, Victoria T, Alexander A, Moshe P, Lutz B, Baruch M, Esther S. Carvacrol Together with TRPC1 Elimination Improve Functional Recovery after Traumatic Brain Injury in Mice. *J Neurotrauma*. 2012 Dec 10; 29(18): 2831–2834.)