



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

**FARELERDE LİPOLİSAKKARİTLE OLUŞTURULAN
NÖROENFLAMASYONDA BEYİNDE GELİŞEN
OKSİDATİF STRES, YANGI ve BDNF DÜZEYİ ÜZERİNE
ASETİL-L-KARNİTİNİN ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Filiz KAZAK

**Samsun
Ocak – 2017**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

**FARELERDE LİPOLİSAKKARİTLE OLUŞTURULAN
NÖROENFLAMASYONDA BEYİNDE GELİŞEN
OKSİDATİF STRES, YANGI ve BDNF DÜZEYİ ÜZERİNE
ASETİL-L-KARNİTİNİN ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Filiz KAZAK

**Danışman
Prof. Dr. Gül Fatma YARIM**

**Samsun
Ocak – 2017**


T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ


Filiz KAZAK tarafından Prof. Dr. Gül Fatma YARIM danışmanlığında hazırlanan “Farelerde Lipopolisakkaritle Oluşturulan Nöroenflamasyonda Beyinde Gelişen Oksidatif Stres, Yangı ve BDNF Düzeyi Üzerine Asetil-L-Karnitinin Etkisi” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 04/01/2017 tarihinde yapılan sınav ile Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı’nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan : 
Prof. Dr. Ali ERTEKİN, Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye : 
Prof. Dr. Gül Fatma YARIM, Ondokuz Mayıs Üniversitesi

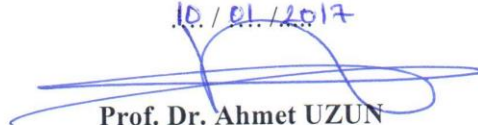
Üye : 
Doç. Dr. Ayşegül ÇEBİ, Giresun Üniversitesi

Üye : 
Doç. Dr. Metin ÇENESİZ, Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye : 
Doç. Dr. Miyase ÇINAR, Kırıkkale Üniversitesi

ONAY

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

10 / 01 / 2017

Prof. Dr. Ahmet UZUN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŐEKKÜR

Sahip olduğu engin mesleki bilgi ve deneyimleri ile beni yönlendiren ve yetiştiren, anlayışlı tavırları ve güler yüzüyle bana her zaman destek olan değerli hocam Prof. Dr. Gül Fatma YARIM'a,

Biyokimya eğitimim boyunca bana emeği geçen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ali ERTEKİN, Prof. Dr. Sena ÇENESİZ, Doç. Dr. Cevat NİSBET ve Doç. Dr. Gülay ÇİFTCİ'ye,

Bilgi ve tecrübelerinden çokça faydalandığım, doktora eğitimim boyunca samimiyetle desteklerini hissettiğim, Prof. Dr. Murat YARIM ve Doç. Dr. Metin ÇENESİZ'e ,

Doktora eğitimim boyunca destek ve dostluğunu benden esirgemeyen, tez çalışmam boyunca kıymetli zamanını ayıran Araş. Gör. Efe KARACA, Vet. Hek. Ayris SALT'a ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda emeği geçen herkese ve en önemlisi bana her zaman ve her konuda destek olan, benim bu günlere gelmemi sağlayan, desteklerini esirgemeyen iyi-kötü her günümde yanımda olan, varlıkları ile bana güç veren sevgisini her daim hissettiğim başta değerli annem ve babam olmak üzere tüm aileme ve tüm dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, PYO.VET.1904.15.012 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

FARELERDE LİPOLİSAKKARİTLE OLUŞTURULAN NÖROENFLAMASYONDA BEYİNDE GELİŞEN OKSİDATİF STRES, YANGI ve BDNF DÜZEYİ ÜZERİNE ASETİL-L-KARNİTİNİN ETKİSİ

Amaç: Bu çalışmada, asetil-L-karnitin (ALKAR)'in nöroenflamasyon üzerine etkilerinin beyin dokusunda oksidatif stres parametreleri, BDNF, TNF- α , IL-1 β ve IL-10 konsantrasyonlarının ölçülmesini kapsayan analizler ile ortaya konulması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmada, 8-10 haftalık, 40 adet, erkek Swiss Albino fare kullanıldı. Farelerde nöroenflamasyonun oluşturulması amacı ile çalışmanın 3. günü kontrol hariç tüm gruplara tek doz 3 mg/kg lipopolisakkarit (LPS); profilaksi ve tedavi için, iki farklı gruba 5 gün boyunca günde 1 kez 100 mg/kg ALKAR (100A) ve 300 mg/kg ALKAR (300A); kontrol grubundaki farelere 5 gün boyunca günde 1 kez serum fizyolojik periton içi uygulandı. Çalışmanın 6. gününde tüm fareler ketamin ve ksilazin anestezisi ile sakrifiye edildi. Beyin dokusunda nöroenflamasyon ile ilişkili lezyonlar ve ALKAR'ın etkileri histopatolojik incelemeler ve biyokimyasal analizler ile belirlendi.

Bulgular: LPS grubunun beyin dokusu BDNF konsantrasyonunun kontrol ve 100A gruplarına göre düşük olduğu bulundu ($p<0,05$). 300A grubu TNF- α konsantrasyonunun, kontrol ve LPS gruplarına göre yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$). GSH konsantrasyonunun 100A ve 300A gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($p<0,005$). GPx aktivitesinin LPS grubunun kontrol, 100A ve 300A gruplarına göre; 100A grubunun 300A grubuna göre azaldığı tespit edildi ($p<0,001$). MDA, IL-1 β ve IL-10 konsantrasyonları ile SOD aktivitesi bakımından gruplar arasındaki farklılığın istatistik olarak önemli olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen bulgular doğrultusunda, ALKAR'ın merkezi sinir sisteminde meydana gelen oksidatif stres ve yangı kaynaklı hasarların hafifletilmesinde nöroprotektif bir seçenek olarak kullanılabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Asetil-L-karnitin; BDNF; lipopolisakkarit; nöroenflamasyon

Filiz KAZAK, Doktora Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Ocak-2017

ABSTRACT

THE EFFECT OF ACETYL-L-CARNITINE ON OXIDATIVE STRESS, INFLAMMATION AND BDNF LEVELS IN THE BRAIN NEUROINFLAMMATION GENERATED BY LIPOPOLYSACCHARIDE IN MICE

Aim: In this study, it was aimed to reveal the effects of acetyl-L-carnitine (ALCAR) on neuroinflammation with analyzes including the measurement of the concentrations of oxidative stress parameters, BDNF, TNF- α , IL-1 β and IL-10 concentrations in brain tissue.

Materials and Methods: A total of 40 male Swiss Albino mice aged between 8-10 weeks were used in the study. Neuroinflammation was induced in mice by applying 3 mg/kg i.p. lipopolysaccharide (LPS) in all groups except control group on the 3rd day of the experiment. ALCAR was applied in two different doses as 100 mg/kg (100A) and 300 mg/kg (300A) once daily for 5 days for prophylaxis and treatment for each group. Control group received saline (0.5 ml i.p.) once daily for 5 days. Mice were sacrificed under xylazine and ketamine anaesthesia and brain tissue was removed at necropsy on the 6th day of the experiment. Lesions associated with neuroinflammation and effects of ALCAR in the brain tissue were determined by histopathological examinations and biochemical analyses.

Results: The brain tissue BDNF concentration of the LPS group was lower than control and 100A groups ($p < 0.05$). The concentration of TNF- α in group 300A was higher than control and LPS groups ($p < 0.001$). GSH concentration was significantly higher in the 100A and 300A groups than in the control group ($p < 0.05$). GPx activity was decreased in the LPS group compared to other groups ($p < 0.001$). GPx activity was also decreased in 100A group than that of 300A group ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of the concentrations of MDA, IL-1 β , IL-10 and SOD activity ($p > 0.05$).

Conclusion: Findings from this study suggest that ALCAR may be used as a neuroprotective option to attenuate oxidative stress and inflammatory damage in the central nervous system.

Key Words: Acetyl-L-carnitine, BDNF, lipopolysaccharide, neuroinflammation

Filiz KAZAK, PhD Thesis

Ondokuz Mayıs University - Samsun, January-2017

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALKAR	: Asetil-L-karnitin
ANOVA	: Varyans analizi
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
CAT	: Katalaz
CREB	: cAMP yanıt elemanı bağlayan protein
ERK½	: Ekstraselüler-regüle edici kinaz ½
ERK-Nrf2	: Nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör-2
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GR	: Glutasyon redüktaz
g/mol	: Gram/mol
GSH	: Glutasyon
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
IL-10	: İnterlökin-10
IL-1α	: İnterlökin-1alfa
IL-1β	: İnterlökin-1beta
IL-6	: İnterlökin-6
kDa	: Kilodalton
LPS	: Lipopolisakkarit
MAPK	: Mitojenle aktiflenen protein kinaz
MDA	: Malondialdehit
MSS	: Merkezi sinir sistemi
ng/ml	: Nanogram/mililitre
NGF	: Sinir büyüme faktörü
O₂⁻	: Süperoksit
OCTN2	: Sodyum-bağımlı organik katyon taşıyıcı
OH	: Hidroksil radikali
ONOO⁻	: Peroksinitrit
p75^{NGFR}	: p75 sinir büyüme faktörü reseptörü
pg/ml	: Pikogram/mililitre
PI3K	: Fosfoinozitol-3 kinaz
PKG	: cGMP-aracılı protein kinaz

PLCγ	: Fosfolipaz C gamma
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SALS	: Sporadik form amyotrofik lateral skleroz
SOD	: Süperoksit dismutaz
SPSS	: Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi
TGF-β	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
TrkB	: Tirozin kinaz B reseptörü



İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Nöroenflamasyon ve Nöroimmünite	6
2.2. Mikroglialar	8
2.2.1. Mikrogliaların Kaynağı ve Dağılımı	8
2.2.2. Merkezi Sinir Sistemi Gelişiminde Mikrogliaların Rolü ve Mikro Çevreleri ile İletişimi.....	9
2.2.3. Merkezi Sinir Sistemi Patolojisinde Mikroglialar ve Mikroglial Aktivasyon	11
2.3. Merkezi Sinir Sisteminde Sitokinlerin Rolü	12
2.3.1. Tümör Nekroz Faktör-Alfa	14
2.3.2. İnterlökin-1Beta	15
2.3.3. İnterlökin-10.....	16
2.4. Nörodejeneratif Hastalıkların Oksidatif Stres ile İlişkisi.....	17
2.4.1. Merkezi Sinir Sistemi Hastalıklarında Lipit Peroksidasyonu	18
2.4.2. Glutasyon.....	19
2.4.3. Glutasyon Peroksidaz	19
2.4.4. Süperoksit Dismutaz	20
2.5. Merkezi Sinir Sistemi Hastalıklarında Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Sistemleri	21
2.6. Asetil-L-Karnitin	23
2.7. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör	26
2.7.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktörün Yapısı ve Biyosentezi	28
2.7.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktörün Ekspresyonu ve Vücutta Bulunduğu Hücreler.....	29
2.7.3. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktörün Reseptörleri ve Etki Mekanizması.....	31
2.7.4. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktörün Fonksiyonları	35
2.8. Psikiyatrik Bozukluklarda Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör	36

2.9. Nörodejeneratif Hastalıklarda Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör	37
2.10. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktörün Tedavi Amaçlı Kullanımı.....	38
3. MATERYAL VE METOT	41
3.1. Materyal	41
3.1.1. Hayvan Materyali	41
3.1.2. Deneme Planı	41
3.2. Metot.....	42
3.2.1. Analizler	42
3.2.2. İstatistiksel Analiz	47
4. BULGULAR	48
4.1. İmmünohistokimyasal Bulgular	48
4.2. Beyin Dokusunda BDNF Konsantrasyonları	48
4.3. Beyin Dokusunda TNF- α Konsantrasyonları	49
4.4. Beyin Dokusunda IL-1 β Konsantrasyonları	50
4.5. Beyin Dokusunda IL-10 Konsantrasyonları	50
4.6. Beyin Dokusunda MDA Konsantrasyonları	51
4.7. Beyin Dokusunda GSH Konsantrasyonları	51
4.8. Beyin Dokusunda SOD Aktiviteleri	52
4.9. Beyin Dokusunda GPx Aktiviteleri	53
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
KAYNAKLAR.....	63
EKLER	105
ÖZGEÇMİŞ	106

1. GİRİŞ

Nöroenflamasyon, sinir dokusunun iltihabı olup nörodejenerasyona neden olmaktadır. Günümüzde nörodejeneratif hastalıklar ve nörolojik bozukluklar önemli ve büyüyen bir sorun haline gelmiştir. Nörodejeneratif hastalıkların en bilinen formları insanların Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, multipl skleroz, frontotemporal demans, vasküler demans, Lewy cisimcikli demans, amyotrofik lateral skleroz, Huntington hastalığı, akut dissemine ensefalomyelit, akut nekrotizan hemorajik ensefalomyelit, nöromyelitis optika ve postvaksinal-postenfeksiyöz ensefalomyelit hastalıkları ile köpeklerin distemper hastalığıdır. Nörodejeneratif hastalıkların toplumsal önemi ülkemizde ve dünyada her geçen gün artmakta ve hem sosyal hem de ekonomik yönden oldukça önemli bir yükü de getirmektedir. Avrupa'da 30 ülkeyi kapsayan bir araştırmada 2010 yılı için tahminen 179 milyon kişinin beyin ile ilgili herhangi bir hastalığa yakalandığı ve bunun yıllık maliyetinin tüm Avrupa için yaklaşık olarak 800 milyar Euro olduğu bildirilmiştir (Olesen ve ark., 2012; Olesen ve DiLuca, 2014). Bu hastalıklar, ciddi sağlık masrafları yanında hastaların yaşam kalitelerini düşürmesi, hem hastalarda hem de hasta yakınlarında sosyal, kültürel ve psikolojik problemlerle sonuçlanması, iş gücü kaybına yol açması vb. nedenlerle büyük sosyo-ekonomik kayıpları beraberinde getirmektedir.

Nöroenflamasyonda aktive olan mikroglialardan yangısal sitokinler, nitrik oksit, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin salınımı artmakta ve oluşan ürünler nöronların sağkalımını olumsuz yönde etkilemektedir (Chantong ve ark., 2014; Gray ve ark., 2014; Lewis ve ark., 2014). Mikroglialardan salgılanan interlökin (IL)-1 beta (1β), IL-6 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi pro-enflamatuar sitokinler oksidatif strese, apoptoza ve nöronal hasara neden olabilmektedir. Mikroglialar aynı zamanda nöronal sağkalımı destekleyen dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) ve IL-10 gibi anti-enflamatuar sitokinlerin de kaynağıdır (Righi ve ark., 1989; Benveniste ve ark., 1995). TGF- β 'nın kronik nörodejenerasyonda yangısal cevapları düzenlediği bilinmektedir (Boche ve ark., 2006). Öte yandan, TGF- β ve IL-10'un hem doğrudan hem de mikroglialardan sitokinlerin sentezini baskılayarak nöronal hasarı engellediği rapor edilmiştir (Benveniste ve ark., 1995; Lodge ve Sriram, 1996; Knobloch ve Faden

1998). Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalarda pek çok nörodejeneratif hastalığın etiyolojisi ve oluşan hasarın mekanizması araştırılmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklarda beyin dokusunda moleküler düzensizliklerin tanımlanması ve nöronların sağkalımında rol oynayan mekanizmaların belirlenmesi bu hastalıkların patofizyolojilerinin anlaşılması ve tedavilerinin sağlanması açısından oldukça önemlidir.

Sistemik lipopolisakkarit (LPS) uygulaması deneysel nöroinflamasyon oluşturulmasında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Jeong ve ark., 2010). Lipopolisakkaritin sistemik uygulamasının, beyin dokusunda IL-1 α ve IL-1 β mRNA ekspresyonlarını artırdığı belirlenmiştir (Gabellec ve ark., 1995). Periton içi 1 kez 3 mg/kg LPS uygulamasından 24 saat sonra beyin dokusunda IL-1 β konsantrasyonunun arttığı rapor edilmiştir (Erickson ve Banks, 2011). LPS'nin ratlara periton içi uygulamasından sonra serebral kortekste, serebellumda, hipokampusta, dalakta, karaciğerde ve adipoz dokuda pro-enflamatuar sitokinler olan TNF- α ve IL-1 β 'nin ekspresyonlarının önemli ölçüde arttığı saptanmıştır (Turrin ve ark., 2001). IL-1 ve TNF- α , lökositlerin dokulara göçünde endotel yüzeyine yapışması için gerekli olan adezyon moleküllerinin uyarıcısı olarak etki göstermektedir (Morzycki ve ark., 1990).

Asetil-L-karnitin (ALKAR), trimetillenmiş aminoasit, L-karnitinin bir esteridir. ALKAR'ın moleküler formülü C₉H₁₇NO₄ ve moleküler ağırlığı 203,23558 g/mol'dür. ALKAR, asetil-L-karnitin transferaz enzimi aracılığı ile beyinde, karaciğerde ve böbrekte sentezlenmektedir (Monograph, 2010). ALKAR'ın antioksidan, antiapoptotik, anti-enflamatuar ve nöroprotektif etkiye sahip olduğu bilinmektedir (Forloni ve ark., 1994; Ishii ve ark., 2000; Di Cesare ve ark., 2007; Schaevitz ve ark., 2012). ALKAR'ın kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçtiği bildirilmiştir (Parnetti ve ark., 1992). Bu geçişte sodyum-bağımlı organik katyon taşıyıcı (OCTN2) görev almaktadır (Inano ve ark., 2000; Kido ve ark., 2001). ALKAR'ın normal beyin ve sinir fonksiyonlarında görev aldığı bilinmektedir (Sershen ve ark., 1991; Ando ve ark., 2001; Tanaka ve ark., 2003). Merkezi sinir sisteminde ALKAR'ın asetil kısmı beyin fonksiyonları için önemli olan asetilkolin ve asetilli nörotransmitterlerin sentezinde kullanılmakta, hücre zarı stabilitesini sağlamakta ve yaşa bağlı hücre zarı bozunmalarını onarmaktadır (Dolezal

ve Tucek, 1981). Karnitin eksikliğinin astrositlerde şişkinlik ile sonuçlandığı ve metabolik ensefalopatiye neden olduğu belirlenmiştir (Kimura ve Amemiya, 1990). Serebral iskemi modelinde ALKAR uygulamasının, nörodejeneratif değişlikleri hafiflettiği ve beyin dokusundaki glutatyon (GSH) düzeyini artırdığı belirlenmiştir (Goo ve ark., 2012). Farelerde, etil alkol ile indüklenen beyin hasarında diyetle ALKAR verilmesinin nörolojik bozuklukları hafiflettiği, nöronal fonksiyonları koruduğu bildirilmiştir (Rump ve ark., 2010). Parkinson hastalığının rat modelinde ağızdan ALKAR verilmesinin beyin dokusundaki ATP üretimini artırdığı, malondialdehit (MDA) konsantrasyonunu azalttığı, GSH konsantrasyonunu artırdığı, nöronları koruduğu ve bu etkilerinden dolayı Parkinson hastalığının tedavisinde ALKAR'ın kullanılabilirliği öne sürülmüştür (Zaitone ve ark., 2012). Aktif multipl skleroz hastalarında altı ay boyunca uygulanan ALKAR'ın bu hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünölen nitrik oksitin beyin omurilik sıvısındaki miktarını azalttığı ve beyin dokusunu nitrozatif strese karşı koruyabileceği belirtilmiştir (Calabrese ve ark., 2003). Yaşlı ratların dorsal kök ganglion nöron kültürüne ALKAR ilavesinin nöronların ölüm oranını önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (Manfridi ve ark., 1992). Rat nöron kültüründe ALKAR ile birlikte alfa-lipoik asit uygulamasının, fosfoinozitol-3 kinaz (PI3K), ekstraselöler-regüle edici kinaz ½ (ERK½) ve cGMP-aracılı protein kinaz (PKG) sinyal yollarının aktivasyonunu sağlayarak nöronal sağkalımı desteklediği bildirilmiştir (Abdul ve Butterfield, 2007). Yaşlı ratlarda uzun süreli ALKAR uygulamasının, ratların bazal ön beyinlerinde p75 sinir büyüme faktörü reseptörü (p75^{NGFR}) mRNA düzeylerini artırarak nöroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (Foreman ve ark., 1995). ALKAR'ın *in vivo* ve *in vitro* olarak, beyin korteksinde protein kinaz-C aktivitesini artırarak hafıza kaybını önlediği ortaya konulmuştur (Pascale ve ark., 1994). ALKAR, hücre dışı kinaz aracılı nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör-2 (ERK-Nrf2) fosforilasyonu ile hipoksinin neden olduğu uzamsal hafıza kaybını önlemektedir (Barhwal ve ark., 2009). Hota ve ark. (2012), hipoksi modelinde ALKAR takviyesinin ERK-Nrf2 yolağı aracılığıyla ALKAR'ın mitokondriyal biyosenteze katkıda bulunarak nöronları koruduğunu, iskemi ve inme gibi nörodejeneratif hastalıklarda tedavi edici potansiyeli olduğunu ileri sürmüşlerdir. ALKAR uygulamasının, doza bağlı olarak hücresele GSH düzeyini ve sitokrom-c oksidaz

aktivitesini artırdığı, hipoksi ile indüklenen sitotoksisteyi hafiflettiği, kaspaz-3 düzeylerini ve p-Bcl-2 ekspresyonunu azaltarak apoptozu engellediği rapor edilmiştir (Barhwal ve ark., 2008).

ALKAR, nörotrofin ailesinin bir üyesi olan sinir büyüme faktörü (NGF) reseptörü p75^{NGFR} ekspresyonunu artırmaktadır (Taglialatela ve ark., 1992). ALKAR'ın yaşlı ratların merkezi sinir sisteminde NGF düzeyini artırdığı rapor edilmiştir (Taglialatela ve ark., 1994). Merkezi sinir sisteminin travmatik (McKay Hart ve ark., 2002; Di Cesare ve ark., 2007) ve toksik (Pisano ve ark., 2003) hasarlarında ALKAR'ın koruyucu ve tedavi edici etkinliği gösterilmiştir. Hipokampus ve korteks hücre kültürlerinde ALKAR uygulamasının hücre ölümünü baskılayarak nöroprotektif etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Forloni ve ark., 1994). Primer kortikal nöron kültüründe ALKAR takviyesinin nöronal GSH düzeyini artırdığı ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğundan ve artmış protein oksidasyonundan nöronları koruduğu ve amiloid beta peptid ile indüklenen apoptozisi azalttığı bildirilmiştir (Abdul ve ark., 2006).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir sisteminde nöronların yaşamasını, büyümesini ve fonksiyonlarını etkileyen, sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu, akson ve dendrit dallanmalarını düzenleyen bir nörotrofindir (Tyler ve Pozzo-Miller, 2001; Horch, 2004; Kellner ve ark., 2014). Hipokampal ve kortikal nöronların, kolinerjik nöronların ve periferik duyu nöronlarının sağkalımını sağlamak, BDNF'nin başlıca fonksiyonudur (Alderson ve ark., 1990; Jones ve ark., 1994; Eaton ve Whittemore, 1996). BDNF, beyin dokusunun gelişiminde ve nöronal gelişim sürecinde gerçekleşen nöronal migrasyon, nöronal yaşam ve korunma, nöronal uyarılma, nörotransmitter ve nöropeptid sentezinin indüklenmesi gibi pek çok aşamada görev almaktadır (Tapia-Arancibia ve ark., 2004). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, hipokampusta dendritlerin büyümesinde önemli rol almakta ve sinaptik plastisiteyi sağlamaktadır (Horch, 2004). BDNF, nörodejeneratif hastalıklarda ve nörolojik bozukluklarda önemli bir rol oynamaktadır (Binder ve Scharfman, 2004; Honea ve ark., 2013; Ozawa ve ark., 2014; Rosenblum ve ark., 2015). BDNF, tirozin kinaz B reseptörü (TrkB)'ne bağlandıktan sonra PI3K, fosfolipaz C gamma (PLC γ) ve ERK $\frac{1}{2}$ gibi büyüme ve sağkalım sinyal yollarını aktive etmektedir (Tapia-Arancibia

ve ark., 2004; Bekinschtein ve ark., 2008; Heath ve ark., 2008). BDNF'nin antiapoptotik bir protein olan ve sinaptik plastisite ve nöron sağkalımında rol oynayan Bcl-2'yi stimule ettiği, TrkB reseptörlerine bağlanarak mitojen aktif protein kinaz (MAPK)/ERK döngüsünü uyardığı bildirilmiştir (Bonni ve ark.,1999; Schäbitz ve ark., 2000; Heath ve ark., 2008; Almeida ve ark., 2009; Cohen ve ark., 2011). Piramidal nöronların dendritik dallanması üzerinde BDNF'nin etkisi bulunmaktadır (McAllister ve ark., 1995). BDNF'nin bu etkisi, Parkinson ve Alzheimer hastalıklarının tedavisinde kullanım bulmasının altında yatan en önemli faktördür (Murer ve ark., 2001).

Son yıllarda, enflamasyon ile seyreden merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıklarının tedavisinde etkisi kanıtlanmış maddeler kullanılsa da bu uygulamalar her zaman etkili olamamaktadır. Bilimsel araştırmalar, ALKAR'ın nöroprotektif olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Deneysel nöroenflamasyon modelinde periton içi ALKAR uygulamasının, beyin dokusundaki oksidatif strese, yangıya ve BDNF konsantrasyonuna etkisi tam olarak bilinmemektedir.

Bu bilgiler ışığında, sunulan tez çalışmasında; ALKAR'ın deneysel nöroenflamasyonda beyin dokusundaki antioksidan, anti-enflamatuar ve nöroprotektif etkileri araştırılmış olup ALKAR'ın nöroenflamasyon modelinde beyin dokusunda olası olumlu etkileri oksidatif stres parametreleri, BDNF konsantrasyonu ve yangısal mediyatörler olan TNF- α , IL-1 β ve IL-10 konsantrasyonlarının ölçülmesini kapsayan analizler ile belirlendi. Çalışmadan elde edilen bulguların, nörodejeneratif hastalıklarda yapılacak araştırmalara ve bu hastalıkların tedavisine katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nöroenflamasyon ve Nöroimmünite

Merkezi sinir sisteminde enflamasyon ve immün aktivasyon nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Merkezi sinir sistemi, bağışıklık aracılı enflamasyonda kendini korumak için çeşitli mekanizmalar geliştirmiş olup oldukça özel immun-modülatör mikro çevreye sahiptir. Bu mikro çevreyi periferel bağışıklık hücreleri ve moleküllerinin içeri girişini sınırlayan kan-beyin bariyeri, anti-enflamatuar özellikleri ile otonomik sinir sisteminin duyuşal sinirleri, enflamatuar baskılayıcı faktörlerin ve hücre yüzey moleküllerinin sentezlenmesi yoluyla lokal immuniteye katkıda bulunan mikroglialar, astrositler ve nöronlar gibi yerleşik hücreler oluşturmakta ve nöroimmünitenin sürekliliğini sağlamaktadırlar (Carson ve ark., 2006).

Nöroenflamasyon, akut ve kronik nörolojik bozukluklar, beyin yangısı, travma, iskemi, felç, beyin enfeksiyonları gibi çeşitli MSS patolojilerine; multipl skleroz, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklara cevap olarak gerçekleşen, enflamatuar mediyatörler ile astrositlerin ve mikrogliaların aktivasyonunu içeren bir süreçtir. Nöroenflamasyonda, astrositler, mikroglialar, sitokinler, komplement ve eş-tanıma reseptörleri, etkili hücreşel ve moleküler immün bileşenlerlerdir. Bu proenflamatuar mediyatörler ya MSS içinde bölgesel olarak üretilir ya da kan-beyin bariyerinin bozulmasını takiben çevresel sinir sisteminden alınmaktadırlar. Bu durum, gliyal hücreler olan mikroglia ve astrositlerin aktivasyonuna yol açmaktadır (Shastri ve ark., 2013).

Enflamatuar aktivite kısa bir zaman sürdüğünde nöroenflamasyonun etkisi, nöroprotektif kabul edilse de kronik nöroenflamasyon durumunda MSS için zararlı sonuçlara neden olmaktadır. Yapılan araştırmalar nöroenflamatuar kaskatın, yaralanma veya enfeksiyon tarafından maruz kalınan sorunu gidermek, ölü veya hasarlı nöronları temizlemek ve hayati organ olan beyinin normal işleyişini sürdürmek için beyin tarafından gerçekleştirilen bir çaba olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda, nöroenflamasyon nörogenezisi teşvik etmektedir. Hafif akut nöroenflamasyon sırasında salınan enflamatuar faktörler genellikle nörogenezisi uyarırken; kontrolsüz enflamatuar

cevap ile salınan faktörler nörogenezisi baskılamaktadır (Correale ve Villa, 2004; Rice ve ark., 2007; Gomes-Leal, 2012; Shastri ve ark., 2013).

Nöroenflamasyonun, akut ve kronik nöroenflamasyon olmak üzere iki tipi vardır. Akut nöroenflamasyon, felç, iskemik hasar, spinal kord hasarı ve travmatik beyin yaralanması gibi nörotravmatik yaralanmalarda; kronik nöroenflamasyon ise Parkinson hastalığı başta olmak üzere Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı ve amyotrofik lateral skleroz gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda da yaygın bulunan bir bulgudur (Streit ve ark., 2004; Farooqui ve ark., 2007; Rice ve ark., 2007; Whitton, 2007; Baglio ve ark., 2013; Smith ve ark., 2013).

Nöroenflamasyon, beyin dokusunun hasarlı kısmını hasarsız kısmından izole eden, hasarlı hücreleri yıkımlayan, hücre dışı matriksi onaran karmaşık bir konak savunma mekanizmasıdır. Astroitler ve mikroglialar nöroenflamasyonun düzenlenmesinde birlikte önemli bir rol oynamaktadırlar. Nöroenflamasyonun ana mediyatörleri mikroglial hücreleridir. Mikroglialar, erken beyin gelişiminde dokuya yerleşmektedirler. Merkezi sinir sistemi boyunca eşit şekilde dağılmış mikroglialar, potansiyel efektör hücrelerin bir ağını oluşturarak, dinlenme halinde nöbetçi bir koruyucu olarak rol oynamaktadırlar. Mikroglialar, hücre göçü, çoğalması, sitokin/kemokin salınımı ve trofik ve/veya toksik etkileri içeren hızlı bir immun tepki başlatmaktadırlar. MSS parankimi içinde mikroglialardan sayıca fazla olan astroitler ise, MSS'nin doğuştan bağışıklık sisteminin asıl bileşenleridir (Farooqui ve ark., 2007).

Merkezi sinir sisteminde immun aktivasyonda mikroglial ve astroitler ilk savunma hattını oluştursa da nöronlar da immün modülasyona katılmaktadır. Daha önceki çalışmalar nöronların enflamasyonda pasif bir rol oynadığını gösteriyor olsa da son zamanlarda yapılan bilimsel çalışmalar nöronların hem kendi ürünlerinin (nöropeptitler ve transmitterler) çoğunu hem de nöronal membran proteinleri CD22, CD47, CD200, CX3CL1 (fractalkine), hücreler arası adezyon molekülü (ICAM)-5, nöral hücre adezyon molekülü (NCAM), semaforinleri ve C-tipi lektinleri sağlayarak enflamasyona katkıda bulunduğunu göstermektedir. Tüm bu nöronal faktörler, nöroenflamasyonu düzenlemektedir (Tian ve ark., 2009). Nöronlar, mikroglial hücreleri ve astroitleri modüle etmek için uyarıcı ve baskılayıcı sinyaller

kullanmaktadırlar. Nöronların baskılayıcı sinyalleri, esas olarak mikroglial hücrelerin ve astrositlerin pasif durumlarının devamlılığını sürdürmesine neden olarak proenflamatuar aktiviteyi antagonize etmekte, uyarıcı sinyalleri ise patolojik koşullar altından oluşacak herhangi bir yararlı ya da zararlı bir duruma karşı mikroglial hücreleri ve astrositleri uyarmaktadır. Böylece, çeşitli nöronal sinyalizasyon molekülleri aktif olarak mikroglial fonksiyonları düzenlemekte ve nörodejeneratif hastalıklarda enflamatuar ortama katkıda bulunmaktadır (Biber ve ark., 2007). Nöronlar, mikroglia ve astrositler arasındaki iletişimin yanı sıra çeşitli nöroimmün zorluklara uygun şekilde yanıt vermekle birlikte beyinde homeostazın sağlanmasında da önemli rol oynamaktadırlar (Chavarría ve Cárdenas, 2013).

2.2. Mikroglialar

2.2.1. Mikrogliaların Kaynağı ve Dağılımı

Mikroglia, gelişme, yetişkinlik ve yaşlılık döneminde MSS homeostazında önemli bir rol oynayan, beyin dokusunun korunması ve immün denetiminde rol alan MSS'de ikamet eden bağışıklık hücreleridir. Mikroglia ilk kez 1932 yılında İspanyol nöroanatomist Pio del Rio-Hortega tarafından MSS hücresel elemanlarından biri olarak tanımlanmıştır (Del Rio-Hortega, 1932).

Mikroglialar kemik iliğindeki öncül hücrelerden türemektedir (Hickey ve Kimura, 1988; Simard and Rivest, 2004). Mikrogliaların kökeniyle ilgili kesin bir bilgi bulunmamakla birlikte, araştırmacılar mikrogliaların miyeloid-monositik hücreler ve/veya hematopoetik öncülerinden köken aldığına dair iki hipotez öne sürmektedir (Kitamura ve ark., 1984; Hess ve ark., 2004). Mikrogliaların kökenini inceleyen bir çalışmada yetişkin beyinlerinde hematopoetik progenitör hücrelerin mikroglia homeostazına katkılarının olmadığı gösterilmiştir (Ginhoux ve ark., 2010). Mikrogliaların, daha çok miyeloid-monositik kökenli olduğu kabul edilmektedir (Perry ve ark., 1985; Ling ve Wong, 1993).

Mikroglialar beyinin önemli bölümlerinde; özellikle hipokampus, olfaktor telensefalon, bazal gangliya ve substansiya nigrada yoğun; serebral korteks, talamus ve hipotalamusta orta yoğunlukta; lif yolları, serebellum ve beyin sapında ise az

yoğunlukta bulunarak, heterojen bir şekilde dağılım göstermektedir. Ayrıca mikroglialar gri cevherde beyaz cevherden daha çok bulunmaktadır (Lawson ve ark., 1990; Vela ve ark., 1995; Savchenko ve ark., 2000; Simard and Rivest, 2004; Jinno ve ark., 2007). Substansiya nigra'da % 12, korteks ve korpus kallozumda % 5 oranlarında bulunan mikrogliaların yoğunlukları farklılık göstermektedir. (Lawson ve ark., 1990; Mittelbronn ve ark., 2001). Mikrogliaların toplam sayıları ve yoğunluğu, hipokampus (Mouton ve ark., 2002), görsel ve işitsel korteksler (Tremblay ve ark., 2012) ve retinayı (Damani ve ark., 2011) kapsayan beyinin çeşitli bölgelerinde yaş ile önemli derecede artış göstermektedir. Mikroglia yoğunluğu cinsiyetlere göre de farklılık göstermektedir. Mouton ve ark. (2002), aynı yaştaki dişi farelerin hipokampusunda erkek farelere göre yaklaşık % 20 oranında daha fazla miktarda mikroglia ve astrosit olduğunu bildirmişlerdir.

2.2.2. Merkezi Sinir Sistemi Gelişiminde Mikrogliaların Rolü ve Mikro Çevreleri ile İletişimi

Mikrogliaların MSS'nin patolojik durumlarında belirleyici rol oynamasının yanı sıra, MSS fizyolojik durumuna da önemli katkılarda bulunduğu bilinmektedir. Farklı mikroglial fonksiyonlar, nöronlar, astrositler, kan-beyin bariyeri ve MSS T-hücreleri infiltrasyonu ile hücreler arası etkileşimler tarafından düzenlenir. Mikroglialar, astrosit ve sinaps etkileşimleri ile nöronal aktivitenin düzenlenmesinde rol oynamakta ve son derece dinamik olup, çevrelerindeki değişikliklere hızla yanıt vermektedirler (Lawson ve ark., 1990; Wake ve ark., 2009; Tremblay ve ark., 2010; Zhan ve ark., 2014).

Postnatal gelişimin ilk iki haftasında sinapsların aktif olarak oluşması ve yeniden biçimlenmesi önemli bir süreçtir. Bu süreçte mikroglialar, talamus, serebellum, olfaktor bulbus ve hipokampus gibi beyinin farklı bölgelerinde aktif şekilde bulunarak, sinaptogenezde, postnatal sinaptik (sinir liflerinin yeniden yapılanması ile) yeniden yapılanmada, sinaptik (aksonal eliminasyon ile) budamada anahtar rol oynamaktadır (Dalmau ve ark., 1998; Fiske ve Brunjes, 2000; Schafer ve ark., 2012). Yapılan birçok çalışmada sinaps gelişiminin mikroglialar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Erken postnatal dönemde mikrogliaların sayılarının azalmasının ve/

veya mikrogliaların fonksiyonlarını yapamamasının sinaps gelişimi ve sinaptik plastiteyi olumsuz şekilde etkilediği düşünülmektedir. Mikroglia membranları üzerinde ifade edilen nörotransmitter, nörohormon reseptörleri gibi çeşitli reseptörlerin, nöronal aktivite ve/veya astrositler ile iletişimlerini algılamada rol alması ile mikroglialar sinaptik paternlerin fonksiyonel özelliklerini gösterirler (Biber ve ark., 1999; Taylor ve ark., 2003; Kuhn ve ark., 2004; Krabbe ve ark., 2012). Mikroglia spesifik kemokin reseptörü (CX3CR1), mikrogliaların fizyolojik ve morfolojik özelliklerini ve fonksiyonlarını göstermesinde oldukça önemlidir. CX3CR1, nöronlar tarafından ifade edilen kemokine fraktalkin (CX3CL) reseptörlerle etkileşerek, nöronlarla iletişimi sağlamaktadır (Paolicelli ve ark., 2011; Pagani ve ark., 2015). Paolicelli ve ark. (2011) CX3CR1 knock-out farelerle yaptıkları çalışmada, mikroglia yoğunluğunda önemli bir azalma ve postnatal hipokampusta sinaptik bağlantılar ve sinaptik plastisitede kısa süreli defektler gözlemlenmiştir.

Merkezi sinir sisteminde mikroglia-sinaps etkileşimleri ilk kez patolojik durumlarda ifade edilmiştir (Kalla ve ark., 2001; Trapp ve ark., 2007; Yamada ve ark., 2008). Bununla birlikte, yetişkin MSS'de patolojik bir durum olmadığında da mikroglia-sinaps dinamik etkileşimleri olmaktadır (Wake ve ark., 2009; Tremblay ve ark., 2010; Clark ve ark., 2015). Kalla ve ark. (2001), farelerde fasiyal sinir aksotomisinin aktif mikroglia çoğalmasının inhibe edilmesi ile mikroglialar tarafından hasarlı hücrelerin ve işlevsiz sinapsların uzaklaştırılması olarak adlandırılan "sinaptik sıyırma" üzerine bir etkisinin olmadığını rapor etmişlerdir. Wake ve ark. (2009), orta serebral arter oklüzyonuyla iskemi modeli oluşturulmuş fareler ile sağlıklı farelerde immun elektron mikroskop kullanarak mikroglialar ile sinaptik etkileşimleri görüntülemişler ve hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda bu etkileşimlerin var olduğunu rapor etmişlerdir. Yavru farelerin sinaps-mikroglial etkileşimlerinin görsel deneyim ile modüle edildiğini bildiren Tremblay ve ark. (2010), görme korteksinde normal ve değişen duyuusal deneyim sırasında sinaps ile mikroglial etkileşimleri karakterize ederek, bu etkileşimlerin sağlıklı beyinde hafıza ve öğrenme üzerine katkılarının olduğunu öne sürmüşlerdir. Clark ve ark. (2015), sinaptik etkinliği dinamik şekilde modüle edebilen spesifik mikroglial sinyalizasyon yolları aracılığıyla mekanizmaları tasvir etmişler ve mikrogliaların sadece kendisinin sinaptik etkinlik için

yeterli olduğunu göstermişlerdir.

Enfeksiyonlar sırasında bakterilerin fagositozu veya beyin gelişimi, nörodejeneratif hastalıklar ve yaşlanma sürecinde nekrotik ve apoptotik hücrelerin fagositozu, ömür boyunca beyin doku homeostazının sağlanmasında esansiyeldir. Yetişkin beyininde apoptotik kalıntıların fagositozu, beyinin makrofajları olan mikroglialar tarafından gerçekleşmektedir (Koizumi ve ark., 2007; Sierra ve ark., 2010; Neher ve ark., 2011).

2.2.3. Merkezi Sinir Sistemi Patolojisinde Mikroglialar ve Mikroglial Aktivasyon

Mikroglialar MSS'nin yerleşik bağışıklık hücreleridir. Mikroglialar, dinlenme halinde dallanmış hücresel şekilli iken merkezi sinir sistemi patolojik durumlarında hipertrofik ve ameboid benzeri hale dönüşerek aktif duruma gelirler. Aktif mikroglialar, beyin dokusunun hasarı sonrasında mikroglial moleküler fenotipinin ve fonksiyonel yanıtının belirlenmesinde önemli rol oynayan, patolojik lezyonlar üzerine yararlı etkilerin oluşumundan zararlı etkilerin oluşumuna neden olabilecek, sitotoksik mediyatörlerden trofik faktörlere kadar birçok faktörü üretip salgılayabilir. Bu faktörler: pro-enflamatuar sitokinler (Jiao ve ark., 2008; Magni ve ark., 2012) ve anti-enflamatuar sitokinler (Ledebøer ve ark., 2002a; 2002b; Nakajima ve ark., 2007), reaktif oksijen türleri (ROS) (Colton ve Gilbert, 1987; Levesque ve ark., 2010), nitrik oksit (Li ve ark., 2005), reaktif nitrojen oksitler (Boje ve Arora, 1992), büyüme faktörleri (IGF-I: insülin büyüme faktörü-I, FGF: fibroblast büyüme faktörü) (Presta ve ark., 1995; Butovsky ve ark., 2006) ve nörotrofik faktörler (NGF, NT-3: nörotrofik faktör-3, BDNF, GDNF: gliyal hücre hattı-kaynaklı nörotrofik faktör)'dir (Elkabes ve ark., 1996; Batchelor ve ark., 1999; Nakajima ve ark., 2007).

Mikrogliaların aktif hale dönüşmesi beyin patolojisinin ayırıcı bir özelliğidir. Aktif mikroglialar, Parkinson hastalığı (McGeer ve ark., 1988; Gao ve ark., 2003; Zhang ve ark., 2005), Alzheimer hastalığı (McGeer ve ark., 1988; Floden ve ark., 2005), amyotrofik lateral skleroz (Troost ve ark., 1993; Turner ve ark., 2004) gibi nörodejeneratif; multipl skleroz, deneysel otoimmün ensefalomyelit gibi otoimmün-demyelinizan, enfeksiyöz ve enflamatuar (Bauer ve ark., 1994; Bö ve ark., 1994; Rinner

ve ark., 1995); hipoksik-iskemik, travmatik beyin hasarı (Soriano ve ark., 1994; Lehnardt ve ark., 2003) ve felç gibi akut vasküler nöroenflamatuvar (Thored ve ark., 2009; Yenari ve ark., 2010); şizofreni (van Berckel ve ark., 2008; Doorduyn ve ark., 2009) gibi nörolojik hastalıkların patolojisinde nöroprotektif veya nörotoksik etkilere sahiptir. Bir yandan mikrogliaların kronik aktivasyonu, pro-enflamatuvar sitokinler, reaktif oksijen ara ürünleri, proteinazlar ve kompleman proteinler gibi potansiyel olarak sitotoksik moleküllerin salınmasıyla nöronal hasara neden olurken (Gao ve ark., 2003; Zhang ve ark., 2005; Knoch ve ark., 2008; Levesque ve ark., 2010), diğer yandan mikrogliaların, nöronal rejenerasyon, onarım ve nörogeneziste faydalı ve önemli fonksiyonları bulunmaktadır (Thored ve ark., 2009; Liang ve ark., 2010; McPherson ve ark., 2011).

Mikroglia hücreleri, nöroprotektif veya nörotoksik mikro çevreleri düzenleyip, nöronal sağkalımı kontrol ederek nöroenflamasyonda önemli rol oynamaktadırlar. Nöroenflamasyonda, enflamatuvar cevaba aktifleşmiş mikroglialar aracılık eder. Merkezi sinir sisteminde enflamasyon, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, prion hastalıkları, multipl skleroz, insan immun yetmezlik virusu enfeksiyonu (HIV)-demens kompleksi dahil olmak üzere bir dizi nörodejeneratif hastalıkta nöronal hücre ölümüne neden olan yolakta önemli bir rol oynamaktadır (Achim ve Wiley, 1996; Brown, 2001; Floden ve ark., 2005). Mikroglialar, normalde sağlıklı beyinde nöronal hasara cevap verir ve hasarlı hücreleri fagosite eder (Ashwell, 1990). Aynı zamanda mikroglialar, Parkinson hastalığı (Zhang ve ark., 2005), Alzheimer hastalığı (Frackowiak ve ark., 1992), amyotrofik lateral skleroz (Troost ve ark., 1993), multipl skleroz ve deneysel otoimmün ensefalomyelit (Bauer ve ark., 1994; Bö ve ark., 1994; Rinner ve ark., 1995) gibi nöroenflamasyonla karakterize nörodejeneratif hastalıklar ile travmatik beyin hasarı gibi beyinin diğer hastalıklarında da fagositoz yapma yeteneğine sahiptirler.

2.3. Merkezi Sinir Sisteminde Sitokinlerin Rolü

Sitokinler, 8-25 kDa ağırlığında, hücre-hücre iletişimi ve hücrel aktivasyonda önemli rol oynayan, multifonksiyonel ve pleiotropik (farklı hücre tipleri üzerinde etki gösteren) proteinlerdir. Sitokinler monositler, makrofajlar ve lenfositler gibi bağışıklık

hücrelerine ilave olarak, mikroglialardan ve astrositlerden de salgılanan moleküllerdir. Sitokinler enflamasyon, enfeksiyon ve/veya başlıca hasarlı dokuların onarımında ve homeostazın yeniden sağlanmasında immunolojik değişikliklerin ortaya çıktığı ve dahil olduğu durumlar sırasında sentezlenip, aktif hale gelmektedir (Woodroffe, 1995; Abbas ve Lichtman 2003).

Sitokinler, bağışıklık ve yangı reaksiyonlarına aracılık eder ve bunları düzenlerler. Vücutta depo edilmez, hücresele aktivasyon sonuncunda yeni bir gen ifadesi ile sentezlenirler. Bir sitokin sıklıkla diğer sitokinlerin sentezini ve aksiyonunu etkilemektedir. Sitokinlerin etkileri bölgesel (parakrin/otokrin etki) ve sistemik (endokrin etki) olabilmektedir. Sitokinler etkilerini hedef hücreleri üzerinde bulunan özel membran reseptörlerine bağlanarak göstermektedir (Abbas ve Lichtman 2003).

Sitokinler ve reseptörlerinin beyindeki varlığı, Breder ve ark. (1988) ve Plata-Salaman ve ark. (1988)'nin yaptıkları çalışmalarda pro-enflamatuvar sitokinler olan IL-1 β ve TNF- α 'nın MSS'de, biyolojik etkinliklerini ve immünreaktivitelelerini göstermeleri ile ilk kez kanıtlanmıştır. Sitokinler beyin mikrovasküler endotel hücreleri (Reyes ve ark., 1999), mikroglialar (Sebire ve ark., 1993; van Dam ve ark., 1995), astrositler, enflamatuvar hücreler, perisitler, koroid pleksus (Wong ve ark., 1995; Mitchell ve ark., 2009) dahil olmak üzere MSS'de üretilmekte ve nöronlarda eksprese edilmektedir (Schobitz ve ark., 1993; Breder ve ark., 1994).

Sitokinler, MSS'de fizyolojik süreçte rol almakta (Woodroffe, 1995) ve fizyolojik koşullar altında genellikle düşük seviyelerde bulunmaktadırlar (Pitossi ve ark., 1997). Sitokin düzeylerinin, MSS'nin patolojik durumlarında normal fizyolojik durumlarına oranla 100 kat artış gösterdiği bilinmektedir (Lee ve ark., 2002). İnterlökin-1 β ve TNF- α uyğunun düzenlenmesine (Krueger ve ark., 1998), kemokinler çeşitli nöroendokrin ve nöronal fonksiyonların düzenlenmesine (Sawada ve ark., 1994; Callewaere ve ark., 2006) katılmaktadırlar. Ayrıca sitokinlerin nöronal gelişimde (Golan ve ark., 2004) ve normal yaşlanmada (Lynch ve Lynch, 2002) önemli rolleri bulunmaktadır (Yirmiye ve ark; 2002). Bununla birlikte, multipl sklerozda (Rovaris ve ark; 1996; Baraczka ve ark., 2003), amyotrofik lateral sklerozda (Kiaiei ve ark., 2006), Alzheimer'da (Ishizuka ve ark., 1997), bakteriyel (Barichello ve ark., 2010; 2012) ya da

viral MSS enfeksiyonlarında (Wesselingh ve Griffin, 1994; Parra ve ark., 1997) beyin fonksiyonlarının mediyatörleri olarak rol oynamaktadır. Sitokinler fonksiyonel olarak pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinler olarak başlıca iki gruba ayrılmaktadır. Proenflamatuar sitokinler; IL-1 β , IL-6 ve TNF- α , anti-enflamatuar sitokinler; IL-4, IL-10 ve TGF- β olarak bilinmektedir (Yu ve ark., 2011).

2.3.1. Tümör Nekroz Faktör-Alfa

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), 17 kDa ağırlığında bir polipeptid olup (Aggarwal ve ark., 1985) ilk kez Carswell ve ark. (1975) tarafından, endotoksemili fare serumunda tespit edilmiştir. Tümör nekroz faktör- α , başta makrofaj ve lenfositler olmak üzere çeşitli immun ve somatik hücrelerde sentezlenmektedir (Powrie ve Coffmarr, 1993). TNF- α 'nın MSS'deki fonksiyonu, ancak mikroglialar tarafından üretildiği keşfedildiğinde fark edilmiştir (Frei et al., 1987). Tümör nekroz faktör- α , beyin dokusunun bağışıklık ve yangısal aktivitelerinde önemli bir rol oynamaktadır. Proenflamatuar bir sitokin olan TNF- α , nöronal ölüme neden olan nöroenflamasyonun en önemli mediyatörüdür. Tümör nekroz faktör- α , nöroenflamasyon ve nörodejenerasyona katkıda bulunarak nörotoksik etki yapar (Dawson ve ark., 1996; Matusevicius ve ark., 1996; Bruunsgaard ve ark., 1999). Ancak, tam tersi olarak belirli nörolojik durumlarda nöroprotektif etkilere de sahiptir (Cheng ve ark., 1994; Barger ve ark., 1995; Nawashiro ve ark., 1997).

Tümör nekroz faktör- α patojenlere karşı konak savunmasında birçok biyolojik etkiye sahiptir. Normal hücresel seviyesinde TNF- α , hücre yaşamında, proliferasyonunda ve farklılaşmasında rol oynamakta ve aynı zamanda, belirli koşullar altında, apoptotik ve nekrotik hücre ölümünü bir arada tetiklemektedir (Goeddel ve ark., 1986; Fiers, 1991; Wride ve Sanders, 1995). Tümör nekroz faktör- α , bu biyolojik etkilerini yüksek affiniteli reseptörleri ile etkileşime girerek göstermektedir. Tümör nekroz faktör- α 'nın TNFR1 (p55) 55 kDa ve TNFR2 (p75) 75 kDa ağırlığında iki farklı hücre yüzey reseptörü bulunmaktadır (Brockhaus ve ark., 1990; Tartaglia ve ark., 1991).

Tümör nekroz faktör- α , MSS patolojik vakalarına yanıt olarak beyinde özellikle mikroglia ve astroglia hücreleri tarafından üretilir. Alzheimer hastalığı

(Alvarez ve ark., 2007), multipl skleroz (Rentzos ve ark., 1996), Parkinson hastalığı (Mogi ve ark., 1994; 1999), meningokoksik menenjit (van Deuren ve ark., 1995), HIV enfeksiyonu (Grimaldi ve ark., 1991), iskemi (Botchkina ve ark., 1997; Awooda ve ark., 2014) ve travma (Ross ve ark., 1994) gibi çeşitli MSS bozuklukları (Hua ve ark., 2006) ile ilgili yapılan birçok çalışmada beyin dokusu, beyin-omurilik sıvısı ve plazma TNF- α düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir.

2.3.2. İnterlökin-1Beta

İnterlökin-beta (IL-1 β), IL-1 ailesinin üyesi olan pro-enflamatuar bir sitokindir. İnterlökin-1 β inaktif prekürsör formda bulunmaktadır. Kaspaz-1 enzimi (interlökin dönüştürücü enzim, ICE) aracılığı ile hücre içinde olgun aktif hale gelmektedir. İnterlökin-1 β aktivitesini interlökin-1 reseptör I (IL-1RI) ile etkileşime girerek göstermektedir (Bayne ve ark., 1986; Black ve ark., 1989; Singer ve ark., 1995; Diem ve ark., 2003; Metz ve ark., 2006). Normal fizyolojik şartlar altında, IL-1 β ve mRNA'sı MSS'de iz miktarda bulunmaktadır (Bandtlow ve ark., 1990; Lechan ve ark., 1990). İnterlökin-1 β düşük konsantrasyonlarda nöroprotektif, yüksek seviyelerde bulunduğu patolojik durumlarda nörotoksik etkilere neden olmaktadır (Fan ve ark., 1995). Minami ve ark. (1992)'nin yaptıkları çalışmada, ratlarda geçici ön beyin iskemisi sonrasında, serebral korteks, hipokampus, striatum ve talamus bölgelerinde IL-1 β mRNA ekspresyonunun arttığı rapor edilmiştir. Higgins ve Olschowka (1991), rat beyinlerine, interferon-gamma ve lipopolisakarit endotoksin karışımı enjeksiyonu sonucunda IL-1 β mRNA ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir. Söderlund ve ark. (2009), şizofren erkek hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda IL-1 β 'nin belirgin bir artış gösterdiğini ifade etmişlerdir.

Multipl sklerozlu hastaların BOS'unda, IL-1 β düzeyinin arttığı ve bu artışın nörotoksisiteye neden olarak nörodejenerasyonu ve hastalığın klinik ilerlemesini tetiklediği öne sürülmüştür (Rossi ve ark., 2014a; 2014b). Multipl sklerozlu hastalarda plak bölgesinde IL-1 β 'nin fazla miktarda lokalize olduğu tespit edilmiştir (Prins ve ark., 2013). Birçok deneysel çalışmada LPS'nin periferik ya da intraserebral olarak enjeksiyonunun beyin dokusunda IL-1 β mRNA ve protein düzeyini artırdığı bildirilmiştir (Higgins and Olschowaka, 1991; Nguyen ve ark., 1998; Cai ve ark., 2003).

2.3.3. İnterlökin-10

İnterlökin-10 (IL-10), ilk kez 1989 yılında Fiorentino ve arkadaşları tarafından yardımcı T2 hücrelerinden salgılanan ve yardımcı T1 hücrelerindeki interlökin-2 ve interferon-gamma sentezini durduran, yeni bir immun mediyatör olarak ifade edilmiştir. İnterlökin-10, MSS'de başlıca mikroglialardan olmak üzere astrositlerden ve nöronlardan da eksprese edilmektedir (Hulshof ve ark., 2002; Ledebøer ve ark., 2002b).

İnterlökin-10, enflamasyon sırasında negatif geri bildirim olarak bağışıklık hücreleri ve gliyalar tarafından endojen şekilde salgılanan (Ledebøer ve ark., 2002a), MSS'de enflamasyonun sınırlandırılması ve ortadan kaldırılmasında, enflamatuar yanıtların ve immun reaksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynayan güçlü bir anti-enflamatuar sitokindir. İnterlökin-10, IL-10 reseptör aracılığıyla, anti-enflamatuar etkilerini göstermektedir (Boyd ve ark., 2003; Kremlev ve Palmer, 2005; Park ve ark., 2007).

İnterlökin-10, nöroprotektif etkiye sahip olup direkt ya da indirekt olarak nöronlar ve mikrogliaların hayatta kalmasını sağlamaktadır (Strle ve ark., 2002; Boyd ve ark., 2003; Zhou ve ark., 2009). Beyinde enflamasyon sırasında, aktif mikroglialardan TNF- α ve IL-6 salgılanmakta ve IL-10 mRNA ekspresyonu uyarılmaktadır. İnterlökin-10 ise IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi çok sayıda pro-enflamatuar mediyatörlerin üretimini baskılamaktadır (Balasingam ve Yong, 1996; Leon ve ark., 1999; Kremlev ve Palmer, 2005). Böylece üretilen IL-10, negatif geri bildirim ile bu proenflamatuar sitokinlerin salınımını engeller ve onların potansiyel nörotoksik etkilerini en aza indirir (Sheng ve ark., 1995). İnterlökin-10, IL-6'nın üretimini nükleer faktör kapp B (NF- κ B) sinyalizasyon yolağı aktivasyonunu azaltarak durdurmaktadır (Heyen ve ark., 2000). Nükleer faktör kapp B aktivitesinin azalması sonucu, nörotoksik sinaptik glutamat birikmesini ve böylece glutamat nedenli nöronal apoptozisi önlemektedir (Bachis ve ark., 2001). Sharma ve ark. (2011), IL-10'un, doğrudan IL-10 reseptörü ile etkileşime girerek, PI3K/Akt ve Jak-STAT-3 (Janus-ilişkili kinazlar/sinyal dönüştürücüleri ve transkripsiyon faktörleri) sinyalizasyon yollarını aktive ederek kortikal nöronları koruduğunu bildirmişlerdir (Tukhovskaya ve ark., 2014).

Yapılan birçok çalışma, beyinde IL-10'un, LPS ile tetiklenen hastalık davranışlarını (Bluthé ve ark., 1999) ve ateşi (Leon ve ark., 1999) önlediğini (anti-piretik etki) ortaya koymuştur. Aynı zamanda enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu değiştirerek, nöroenflamasyon, serebral arter tıkanması, felç ve sıvı-perküsyon yaralanmasını takiben gelişen beyin hasarlarını azalttığı, IL-10'un LPS-kaynaklı sinir dejenerasyonundan beyin dokusunu koruduğu; yani nöron koruyucu etkiye sahip olduğu bilinmektedir (Knoblach ve Faden, 1998; Spera ve ark., 1998; Park ve ark., 2007). İnterlökin-10'un felç, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, menenjit gibi MSS hastalıklarının klinik semptomlarının sınırlandırılmasında rol oynaması nedeni ile tedavi edici potansiyeli bulunmaktadır (Arimoto ve ark., 2007; Sloane ve ark., 2009; Kiyota ve ark., 2012; Schwenkgrub ve ark., 2013).

2.4. Nörodejeneratif Hastalıkların Oksidatif Stres ile İlişkisi

Beyin dokusu diğer dokularla kıyaslandığında, oksijen kullanımının fazla olması, yüksek aerobik enerji döngüsü, mitokondrilerin beyinde diğer organlara göre daha fazla bulunması, çoklu doymamış yağ asiti miktarının fazla olması, yüksek demir iyonu içermesi, düşük antioksidan savunma aktivitesinin olması gibi nedenlerden dolayı oksidatif strese oldukça duyarlıdır (Halliwell, 1992; Kienzle ve ark., 2002).

Normal fizyolojik koşullar altında, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon gibi hücrel aerobik metabolizmanın farklı işlemleri sırasında, sinyalizasyon ve metabolik yollarda önemli rol oynayan süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (OH) ve peroksinitrit ($ONOO^-$) gibi reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturulur (Freeman ve Crapo, 1982). ROS düzeyleri süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon (GSH) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan savunma sistemleri ile kontrol edilmektedir. Reaktif oksijen türlerinin artmış üretimi ve/veya oksidan-antioksidan savunma sistemindeki dengesizlik oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi proteinler, nükleik asitler ve lipitler gibi farklı makro moleküllere zarar verir, mitokondriyal fonksiyonun bozulmasına ve hücrel dejenerasyona yol açarak hücre ölümlerine neden olur (Slater, 1984; Cohen ve d'Arcy Doherty, 1987).

Oksidatif stres ve mitokondriyal hasar nörodejeneratif hastalıkların başlangıcında ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Alzheimer ve Parkinson hastalığında gözlemlendiği gibi mitokondriyal kaynaklı ROS üretiminin, nörodejenerasyonda önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Beyin dokusunun farklı bölgelerinde oksidatif hasarın artması ve antioksidan mekanizmaların noksanlığı, bölgenin savunmasız kalmasına, oksidatif stresin artmasına, apoptozu tetikleyerek nöronal hücre ölümlerine ve böylece birçok nörodejeneratif hastalığın gelişmesine neden olmaktadır (Venkateshappa ve ark., 2012b).

2.4.1. Merkezi Sinir Sistemi Hastalıklarında Lipit Peroksidasyonu

Lipit peroksidasyonu, serbest radikal kaynaklı doku hasarının en önemli sonuçlarından biridir. Malondialdehit (MDA), 3 karbonlu, düşük molekül ağırlıklı bir aldehit olup lipit peroksidasyonunun son ürünüdür ve biyolojik dokularda lipit peroksidasyonunun sıklıkla kullanılan bir göstergesidir. Bu ürünün kan, idrar, doku konsantrasyonunun ölçülmesi, lipit peroksidasyonunun indeksi hakkında bilgi vermektedir (Guichardant ve ark., 1994; Waterfall ve ark., 1995).

Parkinson hastalığında beyin dokusu çoklu doymamış yağ asitleri düzeylerinin azaldığı ve özellikle substansiya nigra lipit peroksidasyonu sonucu MDA düzeylerinin arttığı bilinmektedir (Dexter ve ark., 1989; Mythri ve ark., 2011). Ayrıca Parkinson hastalarında plazma MDA konsantrasyonu artmaktadır (Sanyal ve ark., 2009).

Alzheimer hastalarının beyin dokusunda lipit peroksidasyonu nörodejenerasyon oluşumunda rol oynamaktadır (Subbarao ve Richardson, 1990; Bader ve ark., 2008). Alzheimer hastalığında beyinde oluşan ve depo edilen amiloid β -peptit ($A\beta$)'in beyin hücre zarlarında lipit peroksidasyona neden olmaktadır (Butterfield ve ark., 1994; Mark ve ark., 1997). Bununla birlikte deneysel Alzheimer modelinde artan amiloid plak oluşumundan önce lipit peroksidasyonun arttığı ve Alzheimer hastalığının patogenezinde beklenenden daha erken bir rol oynadığı rapor edilmiştir (Praticò ve ark., 2001). Alzheimer hastalığı nöropatolojisinde, hücre membran tabakası içinde, 4-hidroksinonenal ve akrolein lipit peroksidasyon ürünleri artmaktadır (Markesbery ve Lovell, 1998; Lovell ve ark., 2001).

Multipl skleroz etiyopatogenezinde lipit peroksidasyonun rol aldığı bilinmektedir (Naidoo ve Knapp, 1992; Koch ve ark., 2007). Naidoo ve Knapp (1992), multipl sklerozlu hastaların serumunda lipit peroksidasyon ürünlerinin arttığını, BOS'ta bir değişiklik olmadığını, lipit peroksitlerin BOS proteinlerine bağlanarak hızlıca taşınmış olabileceğini öne sürmüşlerdir. Koch ve ark. (2007), farklı hastalık safhalarında bulunan multipl sklerozlu hastalarda plazma floresan lipit peroksidasyon ürünleri ile düzeylerini ölçtüklerinde, multipl sklerozlu plazmada oksidatif stresin derecesi ve hastalığın ilerlemesi arasında bir ilişki olmadığını rapor etmişlerdir.

2.4.2. Glutasyon

Glutasyon, L-glutamat, L-sistein ve glisin (γ -L-Glu-L-Cys-Gly)'den oluşan bir tripeptid olup memeli hücrelerinde en yaygın ve en önemli hücre içi protein olmayan tiyol/sülfhidril bileşiktir (Meister ve Anderson, 1983). Beyin dokusunda en bol bulunan çözünebilir özellikli antioksidan olan GSH, astrositler içerisinde bol olmasına rağmen, nöron ve gliyal hücrelerde sentezlenmekte ve beyinde çeşitli fonksiyonları bulunmaktadır (Slivka ve ark., 1987; Pileblad ve ark., 1991; Sagara ve ark., 1993).

2.4.3. Glutasyon Peroksidaz

Beyinde oksidatif strese karşı önemli bir savunma sistemi, glutasyon kullanan glutasyon redüktaz/glutasyon peroksidaz sistemidir (Imam ve Ali, 2000). Çeşitli hayvan türlerinde beyin dokusunda GPx aktivitesi olduğu bildirilmiştir (De Marchena ve ark., 1974). Glutasyon peroksidaz, H_2O_2 ve organik peroksitlerin hücreye zarar vermelerini engellemede rol oynayan önemli bir antioksidan enzimdir (Meister, 1988). Ratlarda prenatal dönemde periton içi LPS uygulamasının beyin dokusu GPx enzim aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir (Zhu ve ark., 2007). Dopaminerjik ve kolinerjik nöronlarda GPx eksikliği, bu hücrelerin katekolamin oksidasyonu, nörotoksin ve eksitotoksisite dahil olmak üzere çeşitli nedenli oksidatif hasara duyarlılığını arttırarak, nörolojik hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır (Hirsch, 1992; Trépanier ve ark., 1996). Postmortem Parkinson'lu beyin dokusunda substansiya nigra dahil olmak üzere farklı beyin bölgelerinde sağlıklı postmortem beyin bölgelerine göre GPx aktivitesinin, önemli derecede azalmış olduğu rapor edilmiştir (Kish ve ark., 1985). Przedborski ve ark. (1996) da amyotrofik lateral sklerozlu hastaların postmortem presantral girus beyin

bölgesi GPx aktivitesinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Goss ve ark. (1997), ratlarda travmatik beyin hasarı sonrası GPx aktivitesinin 2 kat arttığını bildirmiştir. Sağlıklı beyin dokusu ile Alzheimer primer dejeneratif hastalık tipi (AD/SDAT), Huntington ve striatonigral dejenerasyon hastalarının beyin dokularında bölgesel GPx aktiviteleri bakımından fark olmadığı rapor edilmiştir (Kish ve ark., 1986). Parkinson hastalık modeli kullanılan bir çalışmada Lentivirus aracılı GPx gen transferi ve ekspresyonu sağlanarak, GPx'in nöroprotektif etkisi bulunmuştur (Ridet ve ark., 2006). Ayrıca Huntington gibi oksidatif stres ile ilişkili diğer nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için GPx mimetiklerinin kullanılabilir olacağı öne sürülmektedir (Mason ve ark., 2013).

2.4.4. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutaz (SOD) toksik süperoksit serbest radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalize eden antioksidan bir enzimdir. Memeli hücrelerinde SOD'un 3 izoformu bulunmaktadır. Bunlar sitoplazmada yer alan bakır/çinko-SOD (Cu/Zn-SOD, SOD-1) (McCord ve Fridovich, 1969); mitokondriyal matrikste lokalize olan manganez-SOD (Mn-SOD, SOD-2) (Weisiger ve Fridovich, 1973) ve hücre dışı boşlukta bulunan ekstraselüler SOD (EC-SOD, SOD-3)'dur (Marklund, 1982).

Yapılan çalışmalar ile Cu/Zn-SOD'nin çeşitli yaralanmalardan sonra vazojenik beyin ödemi önlediği ve iskemik hasardan beyini koruduğu gösterilmiştir (Chan ve ark., 1991; Kinouchi ve ark., 1991; Xiong ve ark., 2005). Kondo ve ark. (1997), Cu/Zn-SOD'nin apoptotik nöronal hücre ölümünü engellediğini bildirmişlerdir. Mn-SOD, bir mitokondriyal antioksidan enzimdir. Nitekim Izuo ve ark. (2015), yaptıkları çalışmada, Mn-SOD eksikliğinin süngerimsi ensefalopati ile perinatal ölüme neden olduğunu, Mn-SOD'un perinatal aşamada oksidatif stresten sinir sistemini koruduğunu, aynı zamanda santral sinir fonksiyonu ve yavru farelerin hayatta kalması için gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Yapısında bakır ve çinko bulunan SOD-3'ün akciğer ve böbrek dokularına göre beyin dokusunda daha az miktarda olduğu rapor edilmiştir (Marklund, 1982; Ookawara ve ark., 1998).

2.5. Merkezi Sinir Sistemi Hastalıklarında Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Sistemleri

Parkinson hastalığında oksidatif stres ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak substansiya nigradaki dopaminerjik nöronların hasara uğradığı rapor edilmiştir. Mythri ve ark. (2011), Parkinson hastalığı postmortem beyin dokusu frontal korteks, kaudat nükleus, putamen gibi bölgelerinde oksidatif stresi değerlendirmiştir. Protein oksidasyonu sadece kaudat nükleusta yüksek iken, lipit peroksidasyonun sadece frontal kortekste arttığını, bu üç beyin bölgesinde toplam GSH seviyelerinde 3-5 kat artış olduğunu, ancak CAT, SOD, glutatyon redüktaz (GR) ve glutatyon-S-transferaz antioksidan enzimlerin aktivitelerinde bir artış olmadığını, astrositlerin proliferasyonuna bağlı olarak GPx aktivitesinde artış olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca artan GSH ve astrosit proliferasyonunun, Parkinson hastalarında substansiya nigra dışında diğer beyin bölgelerini oksidatif hasara karşı koruduğunu bildirmişlerdir.

Perry ve ark. (1982), Parkinson postmortem insan beyininde yaptıkları amino asit analizinde, diğer beyin bölgelerine oranla substansiya nigrada anlamlı derecede azalmış GSH konsantrasyonu tespit etmişlerdir. GSH önemli bir doğal antioksidan olduğundan, substansiya nigra içinde GSH eksikliği oksidatif hasara karşı bu bölgeyi savunmasız yapmaktadır. Geçmişten günümüze kadar yapılan birçok çalışmada Parkinson hastaları beyininde özellikle substansiya nigranın GSH içeriğinin, diğer beyin bölgelerine nazaran ciddi eksikliği vurgulanmaktadır (Perry ve ark., 1982; Pearce ve ark., 1997; Mythri ve ark., 2011).

Oksidatif stres, nörofibriler yumaklar ve senil plaklar gibi hastalığın patolojik işaretleri gelişmeden önce erken Alzheimer hastalığının ilerlemesinde görülmektedir. Birçok çalışmada artmış oksidatif hasar ve GSH gibi antioksidanların tükenmesi, Alzheimer hastaları beyininde tespit edilmiştir (Ansari ve Scheff, 2010; Mandal ve ark., 2012). Venkateshappa ve ark. (2012b), Alzheimer hastalığında yaşlanma ile hipokampus ve frontal korteks beyin bölgelerinde yaygın oksidatif stres, antioksidan fonksiyon kaybının olduğunu, aynı zamanda beyin oksidan ve antioksidan belirteçleri yönünden beyin dokusunda SOD, CAT, tiyoredoksin redüktaz, GR, glutatyon-S-transferaz gibi antioksidan enzim aktiviteleri ve GSH düzeyinde bir azalma olduğunu

belirtmişlerdir.

Oksidatif stres ve anti-oksidatif sistem bir diğer nörodejeneratif hastalık olan Multipl skleroz patofizyolojisinde de önemli rol oynamaktadır. Multipl sklerozda antioksidan kapasitesini aşan ROS üretimi makrofaj ve mikrogliya aracılı nöronal ve oligodendrosit hasarın önemli bir mekanizmasını temsil etmektedir. Multipl sklerozda dokuların korunmasında antioksidan sistemler önem taşımaktadır. Reaktif oksijen türleri, multipl sklerozda ve alerjik ensefalomyelitte demyelinasyondan ve aksonal hasardan sorumlu tutulmaktadır. Enflamasyon ve oksidatif stres multipl sklerozda doku hasarına neden olmaktadır (Fisher ve ark., 1988; Lin ve ark., 1993; Cross ve ark., 1997).

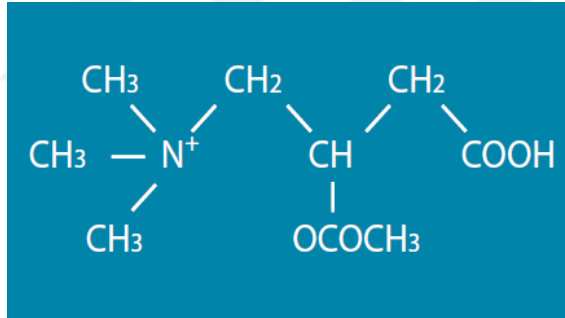
Multipl skleroz hastalığının aktif dönemlerinde beyin, kan ve beyin omurilik sıvısında oksidatif stres indikatörler düzeylerinin değiştiği tespit edilmiştir (Langemann ve ark., 1992; Jiménez-Jiménez ve ark., 1998). Multipl skleroz hastalarında beyin dokusu GSH konsantrasyonunun düşük olduğu rapor edilmiştir (Choi ve ark., 2011). Yaşlanma ile nörodejeneratif hastalıklara yatkınlığın arttığı, bunun yaş artışı ile beyinde oksidatif hasarın artışı ve azalan antioksidan fonksiyonun ortaya çıkması sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Artan yaşla birlikte beyinde SOD, GPx, GR ve CAT aktiviteleri ile total GSH konsantrasyonunun azaldığı bilinmektedir (Chen ve ark., 1989; Venkateshappa ve ark., 2012a).

Amyotrofik lateral sklerozda artmış ROS ve oksidatif hasar tespit edilmiştir (Liu ve ark., 1999; Ihara ve ark., 2005). Sporadik form amyotrofik lateral sklerozlu hastaların spinal kordlarında, oksidatif stres sonucu oluşan protein oksidasyonunun bir belirteci olan protein karbonil düzeylerinin kontrollere göre artmış olduğu belirtilmiştir (Shaw ve ark., 1995). Bir başka çalışmada amyotrofik lateral sklerozun farklı formlarına sahip hastalar üzerinde yapılmış ve sporadik form amyotrofik lateral sklerozlu hastaların motor korteksinde protein ve DNA oksidasyonunun meydana gelmesi sonucu oksidasyon ürünlerinin oluştuğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun amyotrofik lateral skleroz hastalığının her iki formunda da nöronal dejenerasyonun patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir (Ferrante ve ark., 1997; Bogdanov ve ark., 2000; Simpson ve ark., 2004).

2.6. Asetil-L-Karnitin

Asetil-L-karnitin (ALKAR), trimetillenmiş aminoasit, L-karnitinin bir esteridir. Moleküler formülü $C_9H_{17}NO_4$ (Şekil 1) olan ALKAR'ın molekül ağırlığı 203,23558 g/mol'dür. Asetil-L-karnitin, asetil-L-karnitin transferaz enzimi aracılığı ile beyinde, karaciğerde ve böbrekte sentezlenir (Monograph, 2010).

Asetil-L-karnitin, mitokondride uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonu için gerekli bir kofaktör olan karnitinin asetil türevi olup (Jakobs ve ark., 1995) enerji metabolizmasında anahtar rol oynayan temel bir besin, endojen bir bileşiktir (Kocsis ve ark., 2014). Asetil-L-karnitin, karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında görev almaktadır. Asetil-L-karnitin ve karnitin asetiltransferaz enzimi özellikle hipotalamus olmak üzere beyinde fazlaca bulunur. Asetil-L-karnitin, karnitin asetiltransferaz enzimi aracılığıyla beyinde sentezlenir ve asetilkolin sentezinde rol oynar (Bresolin ve ark., 1982; Kalaria ve Harik, 1992). Ekzojen ALKAR'ın sodyum-bağımlı organik katyon taşıyıcı (OCTN2) ile aktif olarak kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçtiği bilinmektedir (Parnetti ve ark., 1992; Kido ve ark., 2001; Inano ve ark., 2003).



Şekil 1. Asetil-L-karnitin (Monograph'dan, 2010)

Asetil-L-karnitinin antiapoptotik, antioksidan, antiinflamatuvar ve nöroprotektif etki gösterdiği pek çok bilimsel çalışma ile ortaya konulmuştur (Forloni ve ark., 1994; Ishii ve ark., 2000; Di Cesare ve ark., 2007; Schaevitz ve ark., 2012; Xu ve ark., 2015). Asetil-L-karnitinin normal beyin ve sinir fonksiyonlarında görev aldığı bilinmektedir (Sershen ve ark., 1991; Ando ve ark., 2001; Tanaka ve ark., 2003). Merkezi sinir sisteminde ALKAR'ın asetil kısmı beyin fonksiyonları için önemli olan asetilkolin ve asetilli nörotransmitterlerin sentezinde kullanılır, hücre zarı stabilitesini sağlar ve yaşa

bağlı hücre zarı bozunmalarını onarır (Dolezal ve Tucek, 1981). Karnitin eksikliğinin astrositlerde şişkinlik ile sonuçlandığı ve metabolik ensefalopatiye neden olduğu belirlenmiştir (Kimura ve Amemiya, 1990).

Asetil-L-karnitin, nörotrofin ailesinin bir üyesi olan sinir büyüme faktörü (NGF) reseptörünün ($p75^{NGFR}$) ekspresyonunu artırmaktadır (Taglialatela ve ark., 1992). Asetil-L-karnitinin yaşlı ratların MSS'de NGF düzeyini artırdığı rapor edilmiştir (Taglialatela ve ark., 1994). Ratlarda yaşlanmaya bağlı olarak ya da ratların strese maruz kalmaları ile oluşan sinirsel dejeneratif bozukluklarında, uzun süreli ALKAR uygulamasının, ratların bazal ön beyinlerinde $p75^{NGFR}$ mRNA düzeylerini artırarak nöroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (Foreman ve ark., 1995).

Kocsis ve ark. (2015), ALKAR'ın iskemik koşullar altında nöronların enerji durumunu düzenleyerek koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini bildirmişlerdir. Serebral iskemi modelinde ALKAR uygulamasının, nörodejeneratif değişiklikleri hafiflettiği ve beyin dokusundaki GSH düzeyini artırdığı belirlenmiştir (Goo ve ark., 2012). *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, ALKAR'ın iskemiye karşı tedavi öncesi kullanılması ile nöron koruyucu etkisini vurgularken, Kocsis ve ark. (2015) ALKAR'ın tedavi sonrası kullanıldığında da nöron koruyucu etkisi olabileceğini bildirmişlerdir (Picconi ve ark., 2006; Xu ve ark., 2015). Farelerde etil alkol ile indüklenen beyin hasarında diyetle ALKAR verilmesinin nörolojik bozuklukları hafiflettiği, nöronal fonksiyonları koruduğu rapor edilmiştir (Rump ve ark., 2010).

Parkinson hastalığının rat modelinde ağızdan ALKAR verilmesinin beyin dokusundaki ATP üretimini ve GSH konsantrasyonunu artırdığı, MDA konsantrasyonunu azalttığı, nöronları koruduğu ve bu etkilerinden dolayı Parkinson hastalığının tedavisinde ALKAR'ın kullanılabileceği belirtilmiştir (Zaitone ve ark., 2012). Aktif multipl skleroz hastalarında altı ay boyunca uygulanan ALKAR'ın bu hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülen nitrik oksit BOS'daki miktarını azalttığı ve beyin dokusunu nitrozatif strese karşı koruyabileceği belirtilmiştir (Calabrese ve ark., 2003). Singh ve ark. (2016), Parkinsonlu ratlarda Wnt/ β -katenin sinyalizasyon aktivasyonu aracılığıyla gliyal aktivasyonun ve oksidatif stres inhibisyonu ile ALKAR'ın nöroprotektif ve pro-nörojenik etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

ALKAR'ın Alzheimer hastalığında zihinsel gerileme semptomunu geciktirdiği, amiloid beta peptid nörotoksitesisi tarafından uyarılan oksidatif stres ve hücre ölümünü zayıflatması gibi yararlı etkileri olduğu tespit edilmiştir (Spagnoli ve ark., 1991; Dhritavat ve ark., 2002; Montgomery ve ark., 2003).

Asetil-L-karnitin, beyin enerji ve fosfolipit metabolizması, nörotrofik faktörler ve nörohormonların aktivitesi, sinaptik morfoloji ve nörotransmitterleri içeren birçok nöronal yolağa katılmaktadır (Vivoli ve ark., 2010; Schaevitz ve ark., 2012; Smeland ve ark., 2012). Wang ve ark. (2015), ALKAR'ın PI3K/AKT/BDNF/VGF sinyalizasyon yolağı aracılığı ile hızlı-etkili antidepresan benzeri etki gösterdiğini rapor etmişlerdir. Ayrıca birkaç çalışmada, ALKAR'ın majör depresyonda yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (Cuccurazzu ve ark., 2013; Nasca ve ark., 2013). Cuccurazzu ve ark. (2013), ALKAR'ın, nöron koruyucu etkisinden bağımsız olarak, erişkin hipokampal nöral projenitörlerin nöronal farklılaşması üzerine etkisi olan bir pronörojenik molekül olduğunu rapor etmişlerdir.

Yaşlı ratların dorsal kök ganglion nöron kültürüne ALKAR ilavesinin nöronların ölüm oranını önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (Manfridi ve ark., 1992). Rat nöron kültüründe ALKAR ile birlikte alfa-lipoik asit uygulamasının, PI3K, ERK $\frac{1}{2}$ ve PKG sinyal yolaklarının aktivasyonunu sağlayarak nöronal sağkalımı desteklediği bildirilmiştir (Abdul ve Butterfield, 2007). Asetil-L-karnitin beyin korteksinde protein kinaz-C aktivitesini artırarak hafıza kaybını önlediği *in vivo* ve *in vitro* ortaya konulmuştur (Pascale ve ark., 1994). Asetil-L-karnitin, hücre dışı kinaz aracılı nükleer faktör eritroid ilişkili faktör-2 (ERK-Nrf2) fosforilasyonu ile hipoksinin neden olduğu hafıza kaybını önlemektedir (Barhwal ve ark., 2009). Hipoksi modelinde ALKAR takviyesinin ERK $\frac{1}{2}$ -Nrf2 yolağı aracılığıyla mitokondriyal biyosenteze katkıda bulunarak nöronları koruduğu iskemi ve inme gibi nörodejeneratif hastalıklarda tedavi edici potansiyeli olduğu ileri sürülmüştür (Hota ve ark., 2012). Asetil-L-karnitin uygulamasının, doza bağlı olarak hücresele GSH düzeyini ve sitokrom-c oksidaz aktivitesini artırdığı, hipoksi ile indüklenen sitotoksitesiyi hafiflettiği, kaspaz-3 düzeylerini ve p-Bcl-2 ekspresyonunu azaltarak apoptozu engellediği rapor edilmiştir. Asetil-L-karnitin, hipoksik stres ve bununla ilişkili nörodejeneratif hastalıklar için etkili

bir terapötik madde olarak kullanılabilir (Barhwal ve ark., 2008).

Merkezi sinir sisteminin travmatik (McKay-Hart ve ark., 2002; Di Cesare ve ark., 2007) ve toksik (Pisano ve ark., 2003) hasarlarında ALKAR'ın koruyucu ve tedavi edici etkinliği gösterilmiştir. Hipokampus ve korteks hücre kültürlerinde ALKAR uygulamasının hücre ölümünü baskılayarak nöroprotektif etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Forloni ve ark., 1994). Primer kortikal nöron kültüründe ALKAR takviyesinin nöronal GSH düzeyini artırdığı ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğundan ve artmış protein oksidasyonundan nöronları koruduğu ve amiloid beta peptid ile indüklenen apoptozisi azalttığı bildirilmiştir (Abdul ve ark., 2006). Patel ve ark. (2010), ALKAR'ın omurilik yaralanmasından sonra mitokondriyal disfonksiyonu iyileştirdiğini rapor etmişlerdir. Erişkin ratlarda spinal kord hasarı sonrası ALKAR uygulamasının motor nöron sağkalımını artırdığı ortaya konulmuştur (Karalija ve ark., 2012). Zhang ve ark. (2015), spinal kord hasarı rodent modelinde ALKAR uygulamasının apoptotik hücre sayısını azalttığını, spinal kord hasarı kaynaklı mitokondriyal yapısal değişiklikleri ve mitokondriyal disfonksiyonu iyileştirdiğini rapor etmişlerdir.

2.7. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), merkezi ve çevresel sinir sisteminde başlıca duyuşal nöronlar, retinal gangliyon, bazı kolinerjik nöronlar, spinal motor nöronlar ve bazı dopaminerjik nöronların yaşamasını, büyümesini, çoğalmasını ve fonksiyonlarını etkileyen; sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu ve sinaptik plastisiteyi kontrol eden; akson ve dendrit dallanmalarını düzenleyen bir nörotrofindir. BDNF, MSS'de esas olarak nöronların gelişmelerine ve kendilerini yenilemelerine yardımcı olurken, nörotransmitterlerin görev yaptıkları önemli sinir yollarının yapısal olarak sağlıklı olmalarına ve görevlerini sürdürmelerine katkıda bulunur. Hücre ölümünde, programlanmasında ve yürütülmesinde de önemli rolleri vardır (Okazawa ve ark., 1992; Mamounas ve ark., 1995; Lewin ve Barde, 1996; Karege ve ark., 2005). Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün sentezindeki yetersizliğin ya da bozukluğun insanların ve hayvanların nörolojik, nörodejeneratif ve nöroenflamasyon ile karakterize hastalıklarına yatkınlığını artırabileceği ileri sürülmektedir (Karege ve ark., 2002). Stres faktörlerinin de beyinde BDNF ekspresyonunu azalttığı bilinmektedir

(Smith ve ark., 1995; D'Sa ve Duman, 2002).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, nörotrofin büyüme faktör ailesinin prototipi, NGF'den sonra tanımlanan ikinci üyesidir. Dorsal kök ganglion nöronlarının alt popülasyonlarının hayatta kalmasını sağladığı kanıtlanan BDNF ilk kez domuz beyin dokusundan izole edilmiştir (Barde ve ark., 1982; Leibrock ve ark., 1989). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör nöronların büyümesinden sorumlu küçük dimerik bir protein olup, çoğunlukla MSS nöronlarında sentezlenen bir nörotrofik faktördür (Hofer ve ark., 1990; Wetmore ve ark., 1991; Patterson ve ark., 1996). Beyinde yaygın olarak bulunduğu bölge hipokampus ve serebral kortekstir (Hofer ve ark., 1990). Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün MSS'de NGF'den daha çok miktarda eksprese edildiği ve yaygın bir dağılım gösterdiği bilinmektedir (Hofer ve ark., 1990; Wetmore ve ark., 1991). Sağlıklı bireylerde BDNF ekspresyonunun, fetal gelişim sırasında düşük seviyelerde olduğu, doğum sonrasında arttığı ve erişkinlerde azaldığı ortaya konulmuştur (Maisonpierre ve ark., 1990).

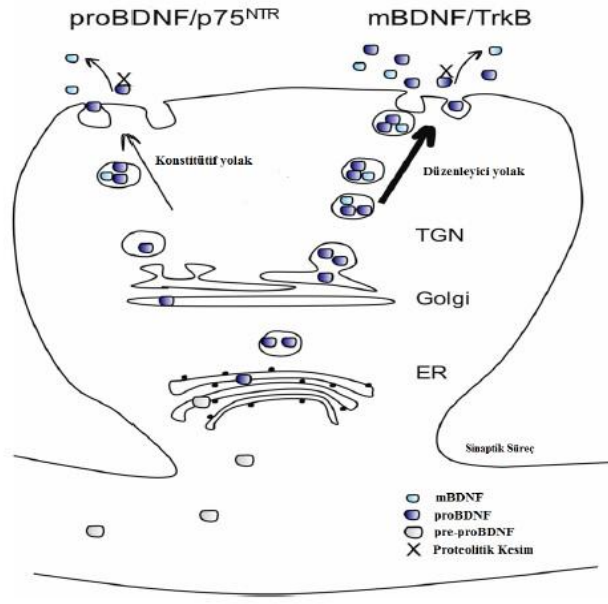
Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, beyin ve periferel sinir sisteminde bol miktarda bulunduğu için nörotrofin ailesinin en önemli üyesidir. Nöronal çıkıntılar, farklılaşma, sinaptik bağlantı ve nöronal tamir gibi sinir sistemi üzerinde çeşitli etkileri olduğu bilinmektedir (Lewin ve Barde, 1996; Karege ve ark., 2005). Bu nörotrofin birçok nörotransmitterin fenotipik ekspresyonunda (Okazawa ve ark., 1992; Mamounas ve ark., 1995) şizofreni, (Takahashi ve ark., 2000), major depresyonun belirli formları (Nibuya ve ark., 1995) gibi psikiyatrik rahatsızlıklarda amyotrofik lateral sklerozis ve Alzheimer hastalığı (Connor ve ark., 1997; Durany ve ark., 2000) gibi nörodejeneratif hastalıklarda önemli rol oynamaktadır (Karege ve ark., 2002).

Nörodejeneratif hastalıkların tedavi edilmesinde nörotrofinler tek olarak ya da diğer büyüme faktörleri ile (silyar nörotrofik faktör, insulin benzeri büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü vb.) kombine edilerek kullanım alanı bulmaktadır (Lindsay ve ark., 1993; Yoo ve ark., 2003; Manni ve ark., 2013). Özellikle BDNF'nin nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılabileceğine dair bilimsel veriler bulunmaktadır (Murer ve ark., 2001; Binder ve Scharfman, 2004; Honea ve ark., 2013).

2.7.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktörün Yapısı ve Biyosentezi

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, 13,5 kDa'luk dimerik bir proteindir (Leibrock ve ark., 1989; Wetmore ve ark., 1991; Bekinschtein ve ark., 2008). Balıklarda, amfibilerde, sürüngenlerde ve memelilerde BDNF ekspresyonu rapor edilmiştir (Isackson ve ark., 1991; Murer ve ark., 2001). İnsan BDNF'si domuz, fare ve rat BDNF'si ile homologdur (Hofer ve ark., 1990; Rosenthal ve ark., 1990; Murer ve ark., 2001). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör % 50'den fazla oranda NGF, % 50 oranında NT-3 ve NT-4/5 ile homolojiye sahiptir (Isackson ve ark., 1991; Wetmore ve ark., 1991; Murer ve ark., 2001; Binder ve Scharfman, 2004). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör başlangıçta pre-proBDNF şeklinde sentezlenir. Pre-proBDNF endoplazmik retikulumda öncül dizisinden kesilir, 32 kDa'luk proBDNF olarak golgi aygıtı aracılığıyla trans golgi ağına hareket eder. Golgi aygıtında prokonvertaz enzimlerin katalizörlüğünde olgun peptid formu oluşur. ProBDNF hücre içinde furin veya prokonvertaz enzimleri tarafından kesilerek ya da proBDNF olarak salındıktan sonra, hücre dışında matriks metalloproteinazlar ve plazminin katalizlediği enzimatik reaksiyonlarla, proteazlar etkisiyle pro formundan yaklaşık 14 kDa'luk olgun BDNF (mBDNF) formuna dönüştürülür (Şekil 2) (Mowla ve ark., 2001; Lessmann ve ark., 2003; Tapiar-Arancibia ve ark., 2004; Bekinschtein ve ark., 2008; Cunha ve ark., 2010).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör salınımı hem düzenleyici hem de sürekli salınım yolları ile gerçekleşir (Şekil 2). Sürekli salınım nöron gövdesinde gerçekleşirken, düzenleyici salınım gövdeden uzak bölgelerde, akson ve dendritlerde meydana gelir (Brigadski ve ark., 2005). Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün düzenleyici salınım yolağına girişi, BDNF öncül proteininin pro-bölgesi ile kontrol edilir (Cohen-Cory ve ark., 2010). Nöronal aktivitenin BDNF'nin transkripsiyon ve translasyonunun yanı sıra salınımını da kontrol ettiği rapor edilmiştir (Lu, 2003; Jeon ve ark., 2011). Pre mRNA'nın pre sekansı, BDNF geninin translasyonunu direkt olarak endoplazmik retikulumda yönetir. Bu süreç temelde hücre gövdesinde meydana geliyor olmasına rağmen bazı durumlarda BDNF sentezi pre mRNA'nın translokasyonu sonrasında dendritlerde de meydana gelebilir ve translasyon sonucunda dimerik pro-BDNF proteini oluşur. Olgun BDNF yapısı ise sekresyon öncesinde gerçekleşir (Tongiorgi ve Baj, 2008).



Şekil 2. Nöronlarda BDNF formlarının sentezi, paketlenmesi ve salınımı (Cunha ve ark.'dan, 2010)

Nöronlarda BDNF sekresyonu iki farklı yolla meydana gelir. Düzenlenen yolaktaki sekresyonda BDNF büyük çaplı veziküller içinde paketlenir ve hücre içine kalsiyum girişine bağlı olarak plazma membranına vezikülün füzyonu ile hücre dışına çıkar. Temel yolakta ise BDNF küçük veziküller içine paketlenir, ortamda herhangi bir uyarı olmadan veya hücre içine sürekli kalsiyum girişi olmadan, sürekli hücreden salınır (Mowla ve ark., 1999). Bahsedilen iki değişik salınım şekli nöronların farklı kısımlarında olur. Örneğin, sürekli BDNF salınımı sadece nöronun soma ve proksimal alanlarında gerçekleşirken düzenli salınım ortamda var olan uyarana karşılık nöronun distal kısmında gerçekleşir (Egan ve ark., 2003).

2.7.2. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktörün Ekspresyonu ve Vücutta Bulunduğu Hücreler

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör mRNA ekspresyonu, nöronal aktiviteyle pozitif ilişkilidir. Bu süreçlerde gözlenen artış, bazen fazla sinaptik aktiviteye bağlı olarak veya BDNF'nin trofik fonksiyonuyla bağlantılı olarak oluşabilmektedir (Tongiorgi ve Baj, 2008). BDNF mRNA ekspresyonu fizyolojik ve patolojik durumlarda değişmektedir (Lindholm ve ark., 1994). Işık uyarımı görsel kortekste

(Castrén ve ark., 1992), ozmotik uyarım hipotalamusta (Castrén ve ark., 1995), elektriksel uyarı hipokampusta BDNF ekspresyonunu değiştirirken, öğrenme ve hafıza olaylarında BDNF mRNA ekspresyonu artmaktadır (Patterson ve ark., 1992; Castrén ve ark., 1993; Bramham ve ark., 1996). Fiziksel egzersizin de hipokampusta BDNF ekspresyonunu artırdığı saptanmıştır (Neeper ve ark., 1995). Ayrıca, BDNF mRNA düzeyleri östrus siklusu boyunca da değişmektedir (Scharfman ve ark., 2003).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör insan ve hayvan beyininde farklı hücre tiplerinde dağılım göstermektedir. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör mRNA ve protein düzeyleri hipokampus (Dugich-Djordjevic ve ark., 1995), amigdala, koku sisteminin projeksiyon bölgeleri (Phillips ve ark., 1990), prefrontal serebral korteks iç ve dış tabakalarının piramidal tabakaları (Huntley ve ark., 1992), hipotalamus, neokorteks, serebellum, striatum, talamus (Nawa ve ark., 1995) ve superior colliculus bölgelerinde tespit edilmiştir (Wetmore ve ark., 1990; 1991). Rat ve insan hipokampusunda BDNF mRNA ekspresyonu (Phillips ve ark., 1990; Wetmore ve ark., 1991) ve protein düzeyleri (Wetmore ve ark., 1991; Dugich-Djordjevic ve ark., 1995), piramidal ve granül hücre tabakasında görüntülenmiştir (Connor ve Dragunow, 1998). Olfaktör bulbusta, medulla spinaliste ve adrenerjik beyin sapı çekirdeklerinde de BDNF mRNA'sı belirlenmiştir (Hofer ve ark., 1990; Castrén ve ark., 1995; Dugich-Djordjevic ve ark., 1995; Tapia-Arancibia ve ark., 2004). Gliyal hücrelerde (Murer ve ark., 2001), schwann hücrelerinde (Acheson ve ark., 1991), astroglialarda (Rudge ve ark., 1992) ve mikrogliya hücrelerinde (Elkabes ve ark., 1996) BDNF mRNA ekspresyonu rapor edilmiştir (Murer ve ark., 2001).

Yapılan ilk BDNF ekspresyonu çalışmalarında molekülün nöronlarla ilişkili olduğu belirlenmiş olmasına rağmen, daha sonraki çalışmalarda BDNF'nin gliya ve periferel bağışıklık sistemi hücrelerinde de bulunduğu saptanmıştır. Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün MSS'de nöron harici hücrelerden, periferde vasküler endotel hücrelerinden, lenfositlerden, trombositlerden, lökositlerden, monositlerden, T ve B lenfositlerden sentezlendiği belirlenmiştir (Yamamoto ve Gurney, 1990; Braun ve ark., 1999; Kerschensteiner ve ark., 1999; Hohlfeld ve ark., 2000; Nakahashi ve ark., 2000; Gielen ve ark., 2003; Lommatzsch ve ark., 2007). Kalpte, akciğer dokusunda, böbrek,

mesane ve viseral epitelyal hücrelerinde, büyük damarlarda, dalakta ve düz kas hücrelerinde de BDNF mRNA ekspresyonu rapor edilmiştir (Scarlsbrick ve ark., 1993; Timmusk ve ark., 1993; Yamamoto ve ark., 1996; Lommatzsch ve ark., 1999). Dolaşımdaki BDNF'nin çoğunlukla trombositlerde depo edilmesinden dolayı serum BDNF düzeyi plazmadaki düzeyinden oldukça yüksektir. Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün serumda 22,6 ng/ml, trombositlerde 92,7 pg/10⁶ trombosit ve plazmada 92,5 pg/ml konsantrasyonlarda olduğu belirlenmiştir (Lommatzsch ve ark., 2005).

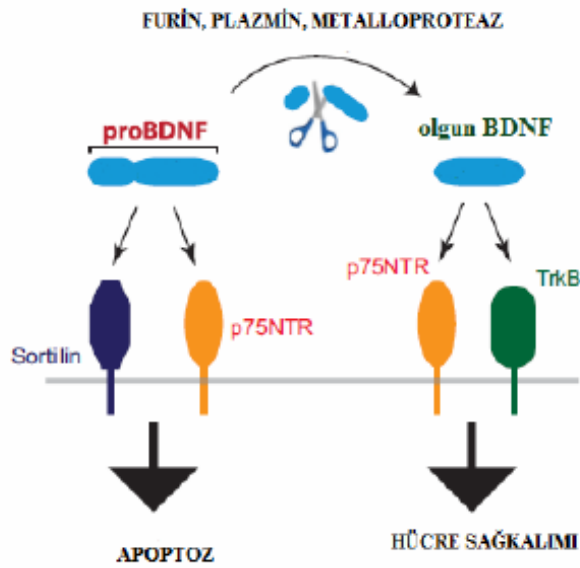
Beyin kaynaklı nörotrofik faktör ekspresyonunun glutamat, asetilkolin ve serotonin ile uyarıldığı, GABA ile baskılandığı tespit edilmiştir (Tapia-Arancibia ve ark., 2004). Ayrıca asetilkolinin (Knipper ve ark., 1994), serotoninin (Nibuya ve ark., 1995; Zetterström ve ark., 1999), nitrik oksitin (Xiong ve ark., 1999), tiroksinin (Lüesse ve ark., 1998), glukokortikoidlerin, mineralokortikoidlerin (Chao ve ark., 1998; Schaaf ve ark., 1998) ve steroidlerin (Gibbs, 1999), MSS'de BDNF ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir.

Öğrenmenin hipokampusta BDNF düzeylerini artırdığı rapor edilmiştir (Schmidt ve Duman, 2007). Hipoglisemi, stres ve iskemiye ilişkin beyin dokusu hasarlarının BDNF ekspresyonunu etkilediği ortaya konulmuştur (Hohlfeld ve ark., 2000; Tapia-Arancibia ve ark., 2004; Karege ve ark., 2005). Akut ve kronik stresin hayvan modellerinde BDNF ekspresyonunun azaldığı ileri sürülmüştür (Karege ve ark., 2005; Kotan, 2009). Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda BDNF düzeyinin azalmış olduğu saptanmıştır (Connor ve ark., 1997; Howells ve ark., 2000; Murer ve ark., 2001). İnsanlarda enflamasyon ile karakterize bir hastalık olan multipl sklerozda beyin dokusunda artmış BDNF sentezi saptanmıştır (Hohlfeld ve ark., 2000; Gielen ve ark., 2003).

2.7.3. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktörün Reseptörleri ve Etki Mekanizması

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, TrkB ve p75^{NTR} adlı iki farklı transmembran reseptör aracılığı ile fonksiyonlarını gerçekleştirir. Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün yüksek affiniteli reseptörü TrkB, düşük affiniteli reseptörü ise p75^{NTR}'dir (Murer ve ark., 2001; Dechant ve Barde, 2002; Lu, 2003; Tapia-Arancibia ve ark., 2004;

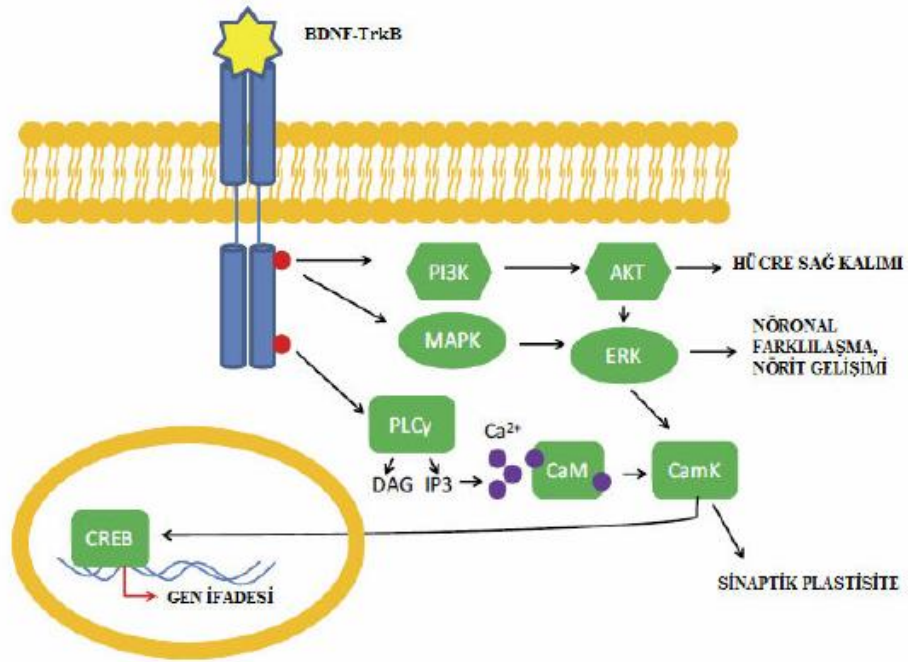
Bekinschtein ve ark., 2008). Tümör nekroz faktör üst ailesinin bir üyesi olan $p75^{NTR}$, hücre dışı kısmı dört adet negatif yüklü sistein tekrarına sahiptir. Üçüncü ve dördüncü tekrarlar ligand bağlanma bölgesini oluşturur ve hücre içi kısmı ise apoptozu teşvik eden bölgeyi içerir (Gruss ve Dower, 1995; Coulson ve ark., 2004). ProBDNF ve olgun BDNF'nin her ikisine de bağlanabilme yeteneğine sahip $p75^{NTR}$, diğer nörotrofinlerle de etkileşime girerek nörit gelişimi, çoğalma ve hücre ölümü gibi hücrel olaylarda önemli rol alır (Chao ve ark., 2006). $p75^{NTR}$ 'nin varlığı, TrkB reseptöründe ana nörotrofin ligandının bağlanmasına aracılık eder (Choa ve Hempstead, 1995). Bununla birlikte, TrkB reseptörünün veya BDNF'nin yokluğunda, $p75^{NTR}$ apoptozu yöneten mekanizmaları başlatabilir (Blöchl ve Blöchl, 2007). Pro-nörotrofinlerin bir reseptörü olan sortilin ile $p75^{NTR}$ 'nin, etkileşimi ve proBDNF'ye bağlanması nöronal apoptozu teşvik eder (Şekil 3) (Ye ve ark., 2012; Deinhardt ve Chao, 2014).



Şekil 3. $p75^{NTR}$ reseptörünün etki mekanizması (Deinhardt ve Chao'dan, 2014)

İnsan beyininde, TrkB reseptörünün farklı sinyalizasyon yeteneklerine göre 3 farklı izoformu tanımlanmıştır. TrkB tam boy katalitik reseptör (TrkB-TK+, Trk-FL) ve kesime uğramış, tirozin kinaz bölgesi olmayan, 2 izoformu; TrkB-TK- (Trk-T1) ve TrkB-Shc (Trk-T2)'dir. TrkB-TK+ birçok tanımlanmış sinyal yolağıyla ilişkili olan, iyi korunmuş hücre içi kısım içeren transmembran bir tirozin kinaz reseptörüdür. TrkB-TK+ nöronal yaşam, farklılaşma ve sinaptik plastisite uyarılarını başlatabilir. Kesime

uğramış izoformları, TrkB-TK+'nın başlattığı bu etkileri baskılamaktadır. Kesime uğramış izoformlar hücre içi tirozin kinaz aktivitesine sahip değildir, fakat farklı biyolojik cevaplara karşı sinyal başlatabilmektedirler (Tapia-Arancibia ve ark. 2008; Wong ve ark., 2013). Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün birçok rolü TrkB-TK+ ile bağlantılı iken büyüme, gelişmenin engellenmesi (Fryer ve ark., 1997; Luikart ve ark., 2003) ve TrkB reseptörünün ekspresyon ve fonsiyonunun negatif düzenlenmesi (Eide ve ark., 1996; Haapasalo ve ark., 2002) kesilmiş reseptörleri ile bağlantılıdır. Hasar sonrasında astrositler üzerindeki kesilmiş Trk reseptörlerin ekspresyonu (Frisen ve ark., 1993), nöronal duyarlılığı (Saarelainen ve ark., 2000) ve astrositlerde BDNF'nin sentezini etkilemektedir (Alderson ve ark., 2000). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör kesilmiş Trk reseptörleri aracılığıyla gliyal kalsiyum sinyalizasyonunu başlatmaktadır (Climent ve ark., 2000).



Şekil 4. TrkB reseptörü ve sinyal yolları (Autry ve Monteggia'dan, 2012)

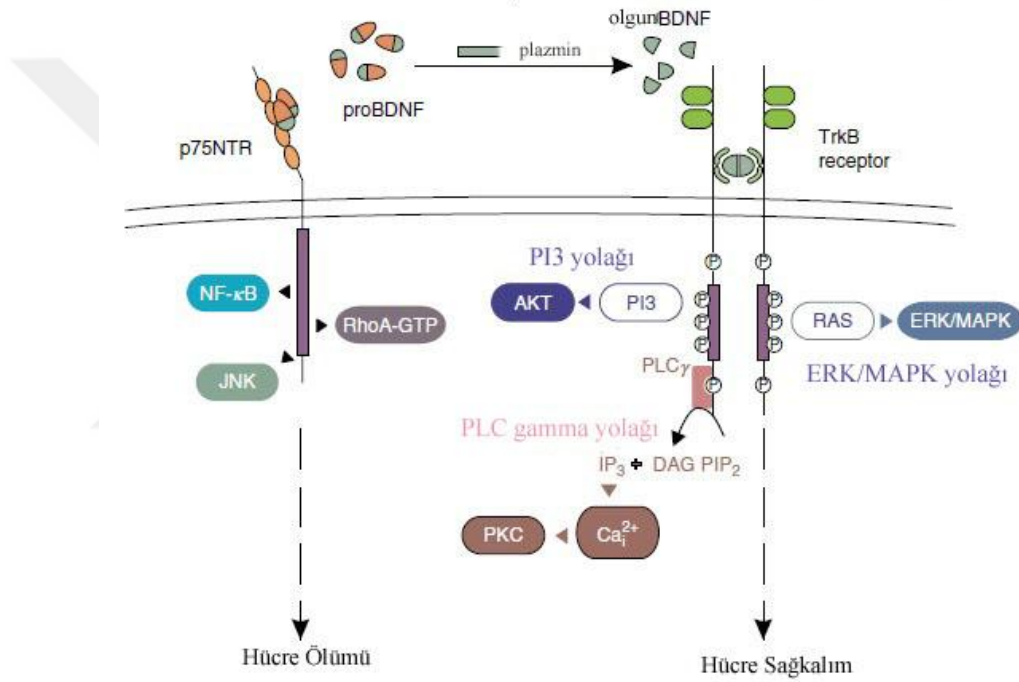
Beyin kaynaklı nörotrofik faktör TrkB'ye bağlandığında reseptör dimerizasyonu şekillenir. Bu aşamadan sonra sitoplazmada tirozin fosforillenmesi ile 3 yolak aktifleşir (Şekil 4):

1- MAPK yolağı: Nöronal farklılaşma, nörit gelişimi

2- PI3K yolağı: Hücree sağkalımı

3- PLC γ yolağı: Sinaptik plastisite

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör TrkB reseptörüne bağlandıktan sonra PI3K, PLC γ ve ERK $\frac{1}{2}$, sinyal yolaklarından bir veya daha fazlasının aktive eder (Bekinschtein ve ark., 2008). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör TrkB reseptör kompleksinin, Ras/MAPK ve PI3K/Akt yolak reaksiyonlarını kapsayan büyüme ve sağkalım gibi hücre içi sinyal yolaklarının uyarılmasında görevi vardır (Şekil 5) (Lee ve Chao, 2001; Tapia-Arancibia ve ark., 2004; Heath ve ark., 2008; Woo ve Lu, 2009).



Şekil 5. BDNF'nin reseptörleri ve sinyalizasyon yolakları (Woo ve Lu'dan, 2009)

Presinaptik alandaki mBDNF veya proBDNF sırasıyla TrkB ve p75^{NTR} reseptörlerine bağlandıktan sonra hücre içine mBDNF-TrkB ve pro-BDNF-p75^{NTR} kompleksleri olarak alınıp aksonlarda dinein, dinaktin ve diğer düzenleyici proteinler aracılığıyla hücre gövdesine doğru geri taşınır (Şekil 5) (Ye ve ark., 2012). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör sinaptik plastisite ve nöron sağkalımında rol oynayan antiapoptotik bir protein olan Bcl-2'yi ve TrkB reseptörlerine bağlanarak MAPK/ERK

yolağını stimule eder (Kotan ve ark., 2009). Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün gen ifadesinin düzenlenmesinde nöronal sağkalım ve sinaptik plastisite ile ilişkili genleri düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olan cAMP yanıt elemanı bağlayan protein (CREB)'in etkisi vardır. CREB fosforillendiğinde transkripsiyonel olarak aktifleşir ve nöronal aktiviteye, hormonlara ve büyüme faktörleri gibi uyarılara karşı cevap oluşturur (Jeon ve ark., 2011). Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün, periferik sinir sisteminde p75^{NTR} reseptörü aracılığı ile sempatik nöronların apoptozisine neden olduğu belirlenmiştir (Lee ve Chao, 2001).

2.7.4. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktörün Fonksiyonları

Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün başlıca fonksiyonu hipokampal ve kortikal nöronlar ile periferik duyu nöronlarının yaşamasını sağlamaktır (Alderson ve ark., 1990; Yamamoto ve Gurney, 1990; Ernfors ve ark., 1994; Jones ve ark., 1994; Huang ve Reichardt, 2001). Hipokampusta dendritlerin büyümesinde görevi bulunan BDNF, sinaptik plastisiteyi uyarır (Tongiorgi ve ark., 1997; Horch, 2004; Tapia-Arancibia ve ark., 2004; Bekinschtein ve ark., 2008). Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün piramidal nöronların dendritik dallanması üzerinde etkisi bulunur (McAllister ve ark., 1995). Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün bahsedilen etkilerinden dolayı, Parkinson ve Alzheimer hastalıklarının tedavisinde kullanımının faydalı olacağı düşünülür (Murer ve ark., 2001).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, beyin dokusunun gelişiminde ve nöronal gelişim sürecinde gerçekleşen nöronal proliferasyon, migrasyon, nöronal yaşam ve korunma, nöronal uyarılma, nörogenез, morfogenetik ve kemotrofik etkiler, aksonal dallanma, dendritik büyüme ve dallanma, sinaps formasyonu ve sinaptik ileti, plastisite, eksitator nörotransmitter ve nöropeptid sentezinin uyarılması, salıverilmesi, N-metil-D-aspartik asit reseptörlerinin regülasyonunda rol oynar (Hartmann ve ark., 2001; Lessmann ve ark., 2003; Lu, 2003; Tapia-Arancibia ve ark., 2004). Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün presinaptik nörotransmitter salınımını artırdığı ve sinaptik yapılanmayı hızlandırdığı rapor edilmiştir (Tartagliya ve ark., 2001; Tyler ve Pozzo-Miller, 2001). TrkB aracılığı ile dopamin salınımını regüle ettiği belirtilmiştir (Blöchl ve Sirrenberg, 1996).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, retinal gangliyonlar ve spinal motor nöronlar gibi bazı periferik duyu nöronlarının da sağkalımında rol oynar (Cellerino ve ark., 1997; Murer ve ark., 2001; Allen ve Dawbarn, 2006). Bilinen bu etkileri *in vivo* ve *in vitro* araştırmalar ile gösterilmiştir (Alderson ve ark., 1990; Eaton ve Whittemore, 1996). Sinaptik transmisyon ve hücrel uyarlabilirliği modüle ederek davranış ve öğrenme ile ilgili fonksiyonları ve belleği etkileyen sinaptik değişiklikleri etkiler (Castrén ve ark., 1993; Patterson ve ark., 1996; Tongiorgi ve ark., 1997; Hartmann ve ark., 2001; Lessmann ve ark., 2003; Lu, 2003; Bramham ve Messaoudi, 2005; Bekinschtein ve ark., 2008).

Antiepileptik ve duygudurum dengeleyici bir ajan olarak kullanılan, ancak otizm benzeri davranışsal ve zihinsel bozukluk gibi yan etkileri bulunan valproik asit, gebe ratlara ve farelere verilmesinden sonra, fötusların beyin dokusunda BDNF ekspresyonunun ve protein düzeyinin arttığı ve fetal beyin dokusunda valproik asitten kaynaklı artmış BDNF ekspresyonunun bilişsel bozukluklara neden olabileceği anlaşılmıştır (Almeida ark., 2014). Korkunun ifadesinde, nöroendokrin ve davranışsal duyarlılığında bireysel farklılıklara arabuluculuk eden amigdala bölgesindeki sinyal yollarında BDNF'nin rolü olduğu ifade edilmiştir (Chou ve ark., 2014).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün monositlerden de salgılandığı ve bağışıklık sisteminde fonksiyonları olduğu bilinmektedir. (Kerschensteiner ve ark., 1999; Vega ve ark., 2003; Hohlfeld ve ark., 2006). Sitokinlerin monositlerden BDNF salınımını uyardığı *in vitro* olarak gösterilmiştir (Schulte-Herbrüggen ve ark., 2005). Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün kan glukoz ve lipid düzeylerini etkilediği; tip-2 diyabette BDNF düzeylerinin azalmış olduğu saptanmıştır. Kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu uyardığı rapor edilmiştir (Matthews ve ark., 2009). Bu etkileri BDNF'nin nörotrofin olmasının yanında metabotrofin olarak da tanımlanmasının nedenidir (Krabbe ve ark., 2007).

2.8. Psikiyatrik Bozukluklarda Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Psikiyatrik bozuklukların etiolojisinde nörotrofik büyüme faktörlerinin rol oynadığı bildirilmiştir (Angelucci ve ark., 2000; Hock ve ark., 2000; Shimizu ve ark., 2003; Sen ve ark., 2008). Özellikle BDNF'nin psikiyatrik bozukluklarda rolü olduğu

bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Duygu durum bozukluklarının patofizyolojisinde, MSS ve periferik sinir sistemi BDNF düzeyinin rol oynadığı rapor edilmiştir (Mai ve ark., 2002; Shimizu ve ark., 2003). Depresyonun şiddeti ile BDNF düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (Karege ve ark., 2002; Shimizu ve ark., 2003). Major depresyonun düşük serum BDNF konsantrasyonu ile karakterize olması duygudurum bozukluklarında BDNF'nin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (Karege ve ark., 2002). Erkek ve dişi farelerde BDNF'nin farklı beyin bölgelerinde yoğunlaştığı ve depresyona yatkınlıkta cinsiyet farklılığının etkisi olabileceği rapor edilmiştir (Angelucci ve ark., 2000).

Psikiyatrik hastalıklarda hastaya uygulanan antidepresan tedaviyle, hastalıkta azalmış olan BDNF düzeylerinde artış olduğu birçok araştırmada gözlenmiştir. Sen ve ark. (2008), yaptıkları meta-analiz sonucunda depresif hastalarda azalmış BDNF düzeylerinin antidepresan tedavi sonrasında arttığını belirlemişlerdir. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve cAMP sinyal yolağı antidepresan tedavinin önemli hedeflerinden biri olup, major depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni ve psikiyatrik olmayan kontrol hipokampus dokusunda postmortem BDNF ekspresyonu immunohistokimyasal olarak incelenmiştir (Chen ve ark., 2001). Bu çalışmanın bulguları, ölüm zamanında antidepresan ilaç kullananların hipokampuslarının dentat girusunda, hılar bölgesinde ve supragranular bölgesinde BDNF ekspresyonunun antidepresan kullanmayanlarınkine göre arttığını göstermiştir.

2.9. Nörodejeneratif Hastalıklarda Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Alzheimer (Connor ve ark., 1997; Holsinger ve ark., 2000), Parkinson hastalığı (Mogi ve ark., 1999; Howells ve ark., 2000), Huntington hastalığı (Zuccota ve ark., 2008), amyotrofik lateral skleroz (Nishio ve ark., 1998) gibi nörodejeneratif hastalıklarda beyindeki BDNF ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir. Multipl skleroz hastalarının lökositlerinde BDNF ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (Gielen ve ark., 2003). Yangısal hastalıklarda artmış BDNF konsantrasyonunun nöronları koruma mekanizması olduğu ileri sürülmekle birlikte (Hohlfeld ve ark., 2006), yangı dokusunda artmış beyin kaynaklı nörotrofik faktörün nöronal hiperaktivasyona ve ağrıya neden olabileceği bildirilmiştir (Mannion ve ark., 1999). Alzheimer'lı hastaların

ölümünden sonra beyin dokusunda azalmış BDNF mRNA ekspresyonu saptanmıştır (Connor ve Dragunow, 1998; Murer ve ark., 2001). Bazı bilimsel çalışmalarda Alzheimer'lı ve Parkinson'lu hastalarda serum BDNF konsantrasyonunun azaldığı (Connor ve ark., 1997; Laske ve ark., 2007; Scalzo ve ark., 2010), bazı çalışmalarda ise Alzheimer hastalığının erken aşamalarında (Angelucci ve ark., 2004; Laske ve ark., 2007) ve ilerlemiş Alzheimer'lı hastalarda serum BDNF konsantrasyonunun arttığı rapor edilmiştir (O'Bryant ve ark., 2011). Bununla birlikte, iki bilimsel çalışma grubu Alzheimer'lı hastalarda BDNF'nin serum konsantrasyonunun değişmediğini bildirmişlerdir (Laske ve ark., 2006; O'Bryant ve ark., 2011). Serum BDNF konsantrasyonunun Alzheimer'lı hastalarda 2,5 ng/ml ve sağlıklı kontrollerde 1,5 ng/ml olduğu belirlenmiş olup, beyin kaynaklı nörotrofik faktördeki bu artışın erken nörodejenerasyona karşı bir savunma mekanizmasını yansıttığı ve yangı ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (Faria ve ark., 2014).

Serum BDNF konsantrasyonunun, multipl sklerozda yükseldiği ve BDNF'nin yangısal hasardan nöronları koruyabileceği öne sürülmüştür (Hohlfeld ve ark., 2000; Lommatzsch ve ark., 2005; Frota ve ark., 2009). Multipl sklerozda nörodejenerasyonun, bağışıklık hücrelerinden nörotrofik destek eksikliği ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Hohlfeld, 2008; Tongiorgi ve ark., 2012). Multipl skleroz hastalarında BDNF mRNA ekspresyonunun, diğer nörolojik hastalıklılara ve sağlıklı kontrollere göre, % 60 oranında artmış olduğu saptanmıştır (Gielen ve ark., 2003). Sarchielli ve ark. (2002), multipl sklerozun atak döneminde ve iyileşme aşamasında periferik kan mononükleer hücreler tarafından BDNF üretiminin kontrollere göre daha düşük olduğunu ve bu azalmanın multipl sklerozun ilerlemiş olduğu hastalarda daha belirgin olduğunu tespit etmişlerdir. Multipl sklerozlu hastalarda serum mBDNF ve proBDNF formlarının arttığı, kesik BDNF formunun azaldığı western-blot analizi ile ortaya konulmuştur (Tongiorgi ve ark., 2012).

2.10. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktörün Tedavi Amaçlı Kullanımı

Nöronların sağkalımını, akson büyümesini ve rejenerasyonunu desteklediği kanıtlanmış olan BDNF'nin nörolojik, psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğine dair pek çok bilimsel veri mevcuttur (Yan ve ark., 1992;

Kobayashi ve ark., 1997; McTigue ve ark., 1998). Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün, deneysel nörodejenerasyon modellerinde olumlu etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (Mitsumoto ve ark., 1994; Hohlfeld ve ark., 2000). Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün antidepresan etkisi bulunmaktadır (Siuciak ve ark., 1997; Shirayama ve ark., 2002; Karege ve ark., 2005). Deneysel stres modelinde BDNF uygulamasının, monoaminerjik sistemlerin aktivasyonuna aracılık ederek antidepresan benzeri etki gösterdiği saptanmıştır (Siuciak et al., 1997). Hipokampusa BDNF infüzyonunun depresyonun davranış modeline, öğrenilmiş çaresizliğe ve zorla yüzme testine olası etkilerinin incelendiği bir araştırmanın sonuçları BDNF'nin antidepresan tedavisine katkı yapabileceğini göstermektedir (Shirayama ve ark., 2002).

Ratların substansiya nigrasına 6-hidroksidopaminin uygulaması ile oluşturulan kısmi nigrostriatal dopamin lezyonlarında aynı bölgeye BDNF uygulamasının dopaminerjik nöronların hayatta kalmasını teşvik ettiği ortaya konulmuştur (Altar ve ark., 1994). Hipokampal BDNF uygulamasının ratlarda yer tanımada rolü olan mekansal belleği desteklediği rapor edilmiştir (Ozawa ve ark., 2014). Makar ve ark. (2008), deneysel alerjik ensefalomyelitisin tedavisi için BDNF kullanarak dönüştürülmüş kemik iliği kök hücrelerinin BDNF üretimini gerçekleştirmediklerini ama hasta olan farelerde klinik bozuklukları, yangıyı ve apoptozu azalttığını gözlemlemişlerdir.

Hipoksik iskemik beyin hasarı modelinde korteks ve hipokampusa nakledilen nöral kök hücrelerden BDNF ile muamele edilmiş olanların sağkalımının BDNF ile muamele edilmeyen nöral kök hücrelerden belirgin derecede daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Rosenblum ve ark., 2015). Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün fensiklidin ile uyarılmış apoptozu ERK ve PI3K/Akt yollarını aktive ederek engellediği ve apoptoza karşı koruyucu etkisi olduğu kanıtlanmıştır (Xia ve ark., 2010). Deneysel fokal serebral iskemi oluşturulduktan sonra damar içi BDNF uygulamasının infarktüs boyutunu azaltarak nöroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (Schäbitz ve ark., 2000).

Huntington modeli çalışmalarda BDNF'nin, hastalık semptomlarını iyileştirdiği ve Huntington hastalığında potansiyel terapötik etkisinin olabileceği öne sürülmüştür (Lynch ve ark., 2007; Gharami ve ark., 2008). Ratlarda nörotoksik p-

kloroamfetamin ile oluşturulmuş serotonerjik nöron hasarı modelinde BDNF'nin kortekse uygulanmasının serotonerjik aksonların sağkalımını ve aksonal filizlenmeyi arttırdığı bildirilmiştir (Mamounas ve ark., 1995).

Nagahara ve ark. (2009), Alzheimer hastalıklı transgenik farelerde, yaşlı ratlarda ve yaşlı maymunlarda entorhinal korteks BDNF uygulamalarının etkilerini incelemiştir. Transgenik farelerde BDNF uygulamasının sinaps kaybını azalttığını, anormal gen ekspresyonunu kısmen normalleştirdiğini, öğrenme ve hafıza bozukluğunu onardığını, yaşlı ratlarda ve maymunlarda ise nöronal atrofiyi azalttığını, yaşa bağlı bilişsel bozuklukları hafiflettiğini rapor etmiştir.

Nörodejeneratif hastalıklar ve nörolojik bozukluklar önemli ve büyüyen bir sorun haline gelmiştir. Nörodejeneratif hastalıkların tanısı ile ilişkili moleküler düzensizliklerin tanımlanması, bu hastalıklarda erken, doğru ve ayırıcı tanı için patogenetik mekanizmaların aydınlatılması ve yeni biyobelirteçlerin keşfi için önemli bilgiler sağlayabilir. Son yıllarda, nörodejeneratif hastalıklarda ve nörolojik bozukluklarda BDNF'nin rol oynadığını gösteren bilimsel çalışmalar, BDNF'nin bu hastalıklar için yeni bir belirteç ve aynı zamanda tedavi edici olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Hayvan Materyali

Sunulan tez çalışmasında hayvan materyali olarak 8-10 haftalık, erkek, 40 adet Swiss Albino fare kullanıldı. Fareler, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışma protokolü Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından onaylandı (HADYEK/2014-19, 02.06.2014) ve deneysel çalışmalar etik kurallara uygun olarak gerçekleştirildi.

3.1.2. Deneme Planı

Fareler, 20-22°C'de 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüye sahip ortamda standart plastik kafeslerde barındırılarak yem ve suları *ad libitum* olarak sağlandı. Nöroenflamasyonun oluşturulması amacı ile, Erickson ve Banks (2011) tarafından bildirilen yöntem kullanıldı. Bu amaçla, 3 mg/kg LPS 0,2 ml %0,9'luk NaCl'de çözülürerek periton içi uygulandı. Asetil-L-karnitin tedavisi için Al-Majed ve ark. (2006) ile Scafidi ve ark. (2010)'nın bildirdiği prosedür uygulandı. Bu amaçla, ALKAR'ın 0,5 ml %0,9'luk NaCl içerisinde 100 mg/kg ve 300 mg/kg çözeltilisi hazırlanarak periton içi uygulandı.

Gruplar

Kontrol Grubu: Bu gruptaki 10 adet fareye 5 gün boyunca günde 1 kez % 0,9'luk NaCl (0,5 ml/fare) periton içi uygulandı.

LPS Grubu: Bu gruptaki 10 adet fareye 1., 2., 4. ve 5. günlerde günde 1 kez olmak üzere % 0,9'luk NaCl (0,5 ml/fare) periton içi ve denemenin 3. günü 3 mg/kg LPS tek doz periton içi uygulandı.

100A Grubu: Bu gruptaki 10 adet fareye 5 gün boyunca günde bir kez periton içi 100 mg/kg dozda ALKAR ve denemenin 3. günü periton içi 3 mg/kg LPS tek doz uygulandı.

300A Grubu: Bu gruptaki 10 adet fareye 5 gün boyunca günde bir kez periton içi 300 mg/kg dozda ALKAR ve denemenin 3. günü periton içi 3 mg/kg LPS tek doz uygulandı.

Farelerde günlük olarak nöroenflamasyonun klinik bulguları izlendi. Denemenin 6. gününde bütün fareler ketamin ve ksilazin anestezisi altında sakrifiye edildi ve nekropsileri yapılarak beyin dokuları çıkarıldı. Beyin dokusunda nöroenflamasyon ile ilişkili lezyonlar ve ALKAR'ın etkileri histopatolojik incelemeler ve biyokimyasal analizler ile belirlendi.

3.2. Metot

3.2.1. Analizler

Histopatolojik İncelemeler

Histopatolojik incelemeler için alınan beyin dokusu örnekleri tamponlu formaldehit solüsyonunda tespit edildikten sonra parafinde bloklandı. Hazırlanan bloklardan alınan 4-5 µm'lik birinci kesitlere HxE boyama metodu uygulanarak mikroskopik muayenede herhangi bir lezyon olup olmadığı saptandı. İkinci kesitlerde ise aktive olmuş mikrogliyal hücrelerin yoğunluğunu belirlemek için iyonize kalsiyum bağlayıcı adaptör molekül (Iba1) antikoruna ile immunohistokimyasal boyama yapıldı.

İmmunohistokimyasal İncelemeler

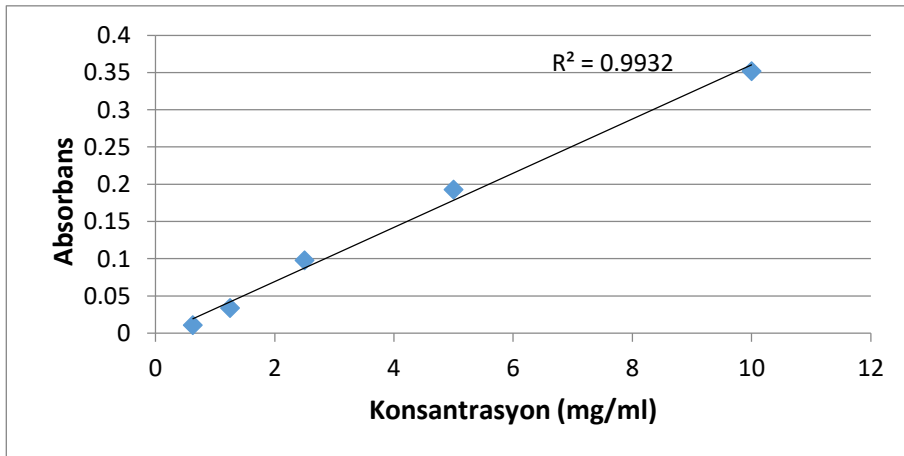
Nöroenflamasyona ilişkin mikrogliyal aktivasyonun belirlenmesi için beyin dokusu örneklerinden alınan kesitlere Iba1 için immunohistokimyasal boyama yöntemi uygulandı (Imai ve ark., 1996; Chen ve ark., 2012). Bu amaçla, streptavidin-biotin immunohistokimya kiti ve fare Iba1'e karşı geliştirilmiş olan primer antikor kullanıldı. Parafin kesitler 3-aminopropiltrietoksilan (APES) kaplı lamlara alındı ve 10'ar dk. olmak üzere iki kez ksilende bekletilerek parafini giderildi. Daha sonra mutlak alkol, % 96'lık alkol ve % 70'lik alkol serilerinden geçirilerek rehidre edildi ve yıkama işlemlerinde fosfat tampon solüsyonu (pH 7,4) kullanıldı. Endojen peroksidaz aktivitesinin giderilmesi için metanoldeki % 3'lük H₂O₂'de 10 dk. bekletildi. Kesitler, formaldehit solüsyonuna bağlı perdelenmiş antijenik yapısının açığa çıkarılması için sitrat tamponlu (pH 6) antijen retrieval solüsyonu ile mikrodalga fırında 600 watt'da 10

dk. tutuldu ve ardından soğutuldu. Spesifik olmayan antijenik bağlanmaları engellemek için % 5'lik keçi serumunda 10 dk. bekletildikten sonra Iba1 primer antikoru ile +4 °C'de bir gece inkübe edildi. Sekonder antikora 20 dk. muamele edilen kesitler enzim ile 20 dk. inkübe edildi ve ardından 3 amino etil karbazol (AEC) kromojeni ile 5 dk. muamele edildi. Kesitler, Mayer's hematoksilen ile 1-2 dk. boyandı, distile su ile yıkandı ve su bazlı immun yapıştırıcı ile yapıştırıldı. Iba1 immunopozitif hücre sayıları araştırma mikroskobu kullanılarak belirlendi. Iba-1 immunopozitif hücreleri hesaplamak için beyin korteksindeki beş farklı alanın 20 objektif büyütmede fotoğrafları çekildi ve hücre morfolojisi tam olarak seçilen mikroglial hücreler sayılarak değerlendirildi.

Doku Homojenizasyonu

Biyokimyasal analizler için alınan beyin dokusu numuneleri hassas terazide (Ohaus EP214C, USA) tartıldı ve üzerine fosfat tamponu (100 mg/ml) eklendi. Dokular ultrasonik homojenizatör (Sonics Vibra Cell VCX 130, USA) kullanılarak homojenize edildi. Homojenat içeren tüpler 18.000 rpm'de, +4°C'de, 10 dk. santrifüj (Nüve NF048, Türkiye) edildi. Elde edilen süpernatantlar, BDNF, sitokin ve oksidatif stres ile ilgili analizler yapılmaya kadar -20°C'de muhafaza edildi.

Total Protein Tayini



Şekil 6. Total Protein Standart Kalibrasyon Eğrisi

Dokuların protein konsantrasyonunun ölçülmesinde Lowry ve ark. (1951) tarafından bildirilen yöntem kullanıldı. Bu amaçla, örnek ve standart tüplerine 10 µl beyin ekstraktı ve standart çözeltiler, kör tüpüne de 10 µl saf su konuldu ve üzerine 2500 µl çalışma reaktifi (% 2'lik Na₂CO₃'ın 0.1 N NaOH'teki çözeltisi, % 1'lik CuSO₄ çözeltisi, % 2'lik Na-K tartarat çözeltisi (98v/v/v)) eklendi. Tüpler vortekslendi (MSI Minishaker IKA, Brezilya) ve laboratuvar sıcaklığında 10 dk. bekletildikten sonra, üzerlerine 250 µl folin-fenol reaktifi (v/v distile su) eklendi ve vorteks ile karıştırıldı. Su banyosunda (Nüve nb20, Türkiye) 25 °C'de 30 dk. bekletildikten sonra, absorbanslar spektrofotometrede (Thermo Fisher Scientific G10S UV-Vis, USA) 700 nm'de köre karşı okundu. Numunelerin total protein konsantrasyonu standart kalibrasyon grafiğinden yararlanılarak hesaplandı (Şekil 6).

Sitokinlerin ve BDNF'nin Konsantrasyonlarının Ölçümü

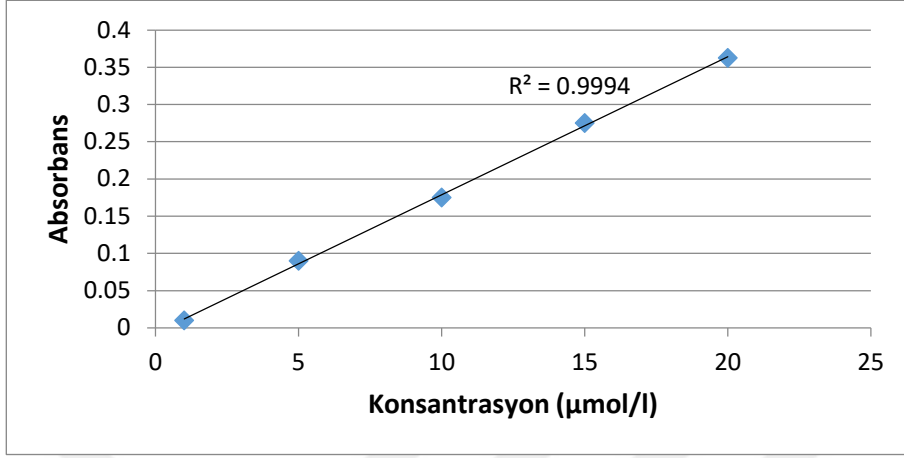
Beyin dokusu numuneleri BDNF, TNF- α , IL-1 β ve IL-10 konsantrasyonları ELISA yöntemi ile belirlendi. Tüm parametreler paralel çalışıldı. Fareye özgü ELISA test kitlerinin kullanıldığı analizlerde üretici firmanın (SunRed, Shanghai, Çin) belirttiği prosedür takip edildi. Tüm ELISA analizler için mikropleytte oluşan rengin absorbansı, ELISA cihazında (Tecan Infinite F50, Avusturya) 450 nm'de ölçüldü. Sonuçlar her bir parametreye özgü standart eğrinin kullanılması ile hesaplandı.

Oksidatif Hasar Belirteçlerinin Ölçümü

Malondialdehit Konsantrasyonunun Ölçümü

Beyin dokusu örneklerinde MDA konsantrasyonu Yoshioka ve ark. (1979) tarafından geliştirilen yöntem ile ölçüldü. Bu amaçla, numune tüplerine 100 µl beyin homejenatı, kör tüpüne ise homejenat yerine 100 µl trikloroasetik asit konularak; tüm tüpler üzerine 500 µl % 20'lik TCAA, 200 µl % 0,67'lik tiyobarbitürik asit eklendi. Tüpler vorteks yardımı ile karıştırıldı. Su banyosunda 90 °C'de 30 dk. inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüpler hızlı bir şekilde soğutuldu ve üzerine 800 µl n-butanol eklendikten sonra 3000 rpm'de 10 dk. santrüfuj edildi. Tüplerin üst kısmındaki n-butanol tabakası spektrofotometre kuvvetlerine pipetlenerek absorbansları 535 nm'de okundu. Numunelerin MDA konsantrasyonu MDA standart kalibrasyon grafiğinden

yararlanılarak hesaplandı (Şekil 7). Beyin dokusu MDA konsantrasyonu nmol/mg protein olarak sunuldu.



Şekil 7. MDA Standart Kalibrasyon Eğrisi

Antioksidan Savunma Sisteminin Ölçümü

Glutasyon Konsantrasyonunun Ölçümü

Glutasyon konsantrasyonu Beutler ve ark. (1963) tarafından geliştirilen yöntem kullanılarak belirlendi. Buna göre, analiz için kullanılacak tüpler kör, standart ve test olarak isimlendirildi. Test tüpüne 100 µl beyin ekstraktı, standart tüpüne 100 µl standart GSH çözeltisi (20 mg GSH distile su ile 100 ml'ye tamamlanarak hazırlanır) konuldu. Bu tüpler üzerine 900 µl distile su ve 1500 µl çöktürücü çözelti (1,67 g metafosforik asit, 0,2 g EDTA, 30 g NaCl distile suda çözülerek hacim 100 ml'ye tamamlanarak hazırlanır) eklendi. Kör tüplerine 1000 µl distile su ve 1500 µl çöktürücü çözelti konuldu. Tüm tüpler vortekslendi. Buzlu suda 5 dk. bekletilip, 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Supernatantlardan 1000 µl alınarak, yeni hazırlanan kör, standart ve test tüplerine konuldu. Tüm tüplere 4000 µl fosfat çözeltisi (0,3 M Na₂HPO₄) eklendi. Tüpler vortekslenerek, üzerlerine 500 µl Ellman's çözeltisi (40 mg 5,5'-ditiyo-bis-(2-nitro benzoik asit) % 1'lik sodyum sitrat ile hacim 100 ml'ye tamamlanarak hazırlanır) konuldu. Tüpler vorteks ile karıştırıldıktan sonra, standart ve testin absorbansları köre karşı 412 nm'de okundu. Beyin dokusu glutasyon konsantrasyonları nmol/mg protein olarak sunuldu.

Hesaplama: GSH konsantrasyon hesabı için aşağıdaki formül kullanıldı.

$$\text{GSH (mg/dl)} = (\text{Testin absorbanısı} / \text{Standartın absorbanısı}) \times \text{Standartın konsantrasyonu}$$

Süperoksit Dismutaz Aktivitesinin Ölçümü

Süperoksit dismutaz aktivitesi Sun ve ark. (1989) tarafından bildirilen yöntem ile ölçüldü. Kör tüpüne 500 µl distile su, test tüplerine beyin ekstraktlarından 500 µl konuldu. Tüm tüplere 2450 µl çalışma reaktifi (20 ml 0,3 mmol/l ksantin (2,3 mg ksantin 0,5 ml 0,1 N NaOH ile çözülüp 10 ml'ye distile su ile tamamlanır ve 10 kat seyreltilerek hazırlanır), 10 ml 0,6 mmol/l Na₂EDTA, 10 ml 150 µmol/l nitroblue tetrazolium, 6 ml 400 mmol/l Na₂CO₃, 3 ml 1g/l sığır serum albumini) ile 50 µl ksantin oksidaz çözeltisi (20 µl 20 U/ml ksantin oksidaz 2 ml 2 M NH₄SO₂ çözeltisi ile karıştırılarak hazırlanır) eklendi. Tüpler 25 °C'de 20 dk. inkübasyona bırakıldı. Tüplere 1000 µl CuCl₂ çözeltisi (0,8 mmol/l) ilavesi ile reaksiyon sonlandırıldı. Kör ve numunelerin absorbanısı 560 nm'de çalışma reaktifine karşı okundu. Beyin dokusu süperoksit dismutaz aktivitesi U/mg protein şeklinde hesaplandı.

Hesaplama: Bir SOD ünitesi NBT'nin indirgenmesini %50 oranında inhibe eden enzim aktivitesi olarak hesaplandı.

$$\% \text{ inhibisyon} = (\text{Körün absorbanısı} - \text{Örneğin absorbanısı}) / \text{Körün absorbanısı} \times 100$$

Glutasyon Peroksidaz Aktivitesinin Ölçümü

Glutasyon peroksidaz aktivitesi Paglia ve Valentine (1967) tarafından geliştirilen yöntemle göre çalışıldı. Çözeltilerde çözücü olarak fosfat tamponu kullanıldı. Tüplere 2650 µl EDTA'lı fosfat tamponu (50 mmol KH₂PO₄, 50 mmol Na₂HPO₄ 6v/4v şeklinde karıştırılıp 5 mmol EDTA ilave edildi), 100 µl 2 mmol redükte GSH, 100 µl 0,2 mmol NADPH, 10 µl 1,2 U/ml GSH redüktaz (30 mg enzim 1 ml 3,2 M NH₄SO₂'de çözüldü), 10 µl 1 mM sodyum azid, 20 µl numune konuldu. Tüpler vorteksenerek, oda sıcaklığında 30 dk. inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda tüplere 100 µl 0,25 mmol hidrojen peroksit eklenerek, reaksiyon başlatılması ile her bir numunenin absorbanı azalması 3 dk süresince 340 nm'de ölçüldü. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi U/mg protein olarak hesaplandı.

Hesaplama: Bir GPx ünitesi, bir dakikada okside olan NADPH'nin μmol cinsinden hesabıdır.

$$U/L (\mu\text{mol/dk/l}) = [(\Delta A/t) \times V_t \times 10^6] / E \times V_s \times L$$

E: NADPH'nin ekstinsiyon sabiti ($6,22 \times 10^3 \text{ Lxmol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)

V_t: Total reaksiyon zamanı (3 dk.)

V_s: Total reaksiyon içindeki numune hacmi (0,02 ml)

L: Küvet çapı (1 cm)

$\Delta A/t$: Dakikada absorbands değişimi

10^6 : Molün mikromole çevrilmesi

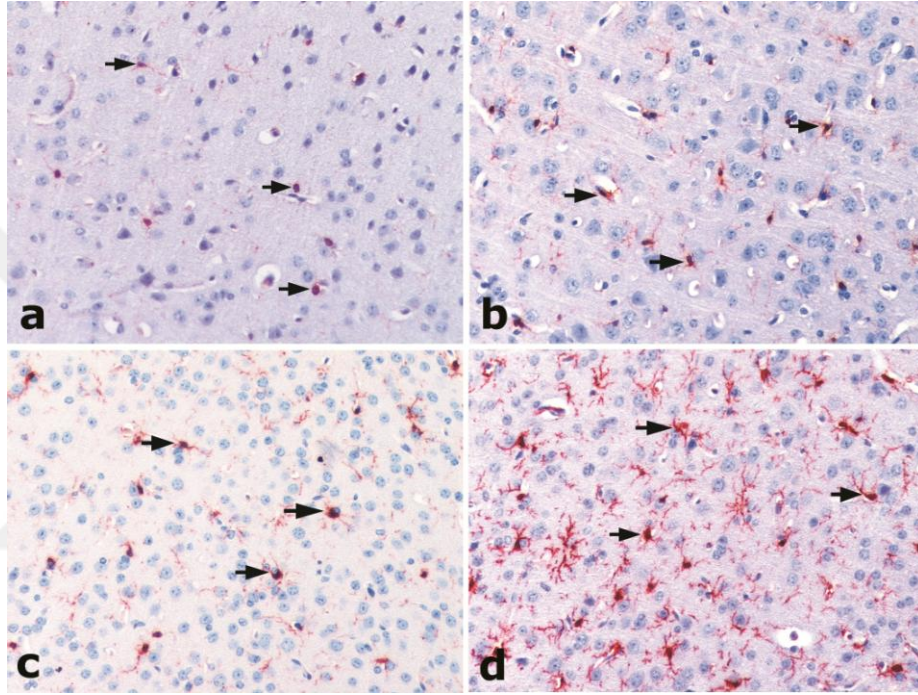
3.2.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS 15.0 paket programından yararlanıldı. Önemlilik testlerine geçilmeden önce tüm veriler parametrik test varsayımlarından normallik yönünden Shapiro Wilk ile, varyansların homojenliği yönünden ise Levene testi ile değerlendirildi. Parametrik test varsayımlarını sağlayan değişkenler için gruplar arası farklılığın önem kontrolü için tek yönlü varyans (ANOVA) analizinden, parametrik test varsayımlarını sağlamayan değişkenler için ise Kruskal Wallis testinden yararlanıldı. Gruplar arası farklılığın anlamlı bulunduğu durumlarda ileri aşama (post-hoc) testi olarak parametrik test varsayımlarını sağlayan değişkenler için Tukey testinden, parametrik test varsayımlarını sağlamayan değişkenler için ise her bir karşılaştırma için Mann Whitney *U* testinden yararlanılıp, sonuçlar üzerinde Bonferonni düzeltmesi uygulandı. Tüm istatistiksel değerlendirmeler için $p < 0,05$ değeri anlamlılık kriteri olarak kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. İmmunohistokimyasal Bulgular

İmmunohistokimyasal boyamalarda, kontrol grubuna göre LPS grubunun ve 100A grubunun beyin korteksinde Iba1 ekspresyonunun artmış olduğu, 300A grubunda bu artışın çok daha yüksek olduğu gözlemlendi (Şekil 8).

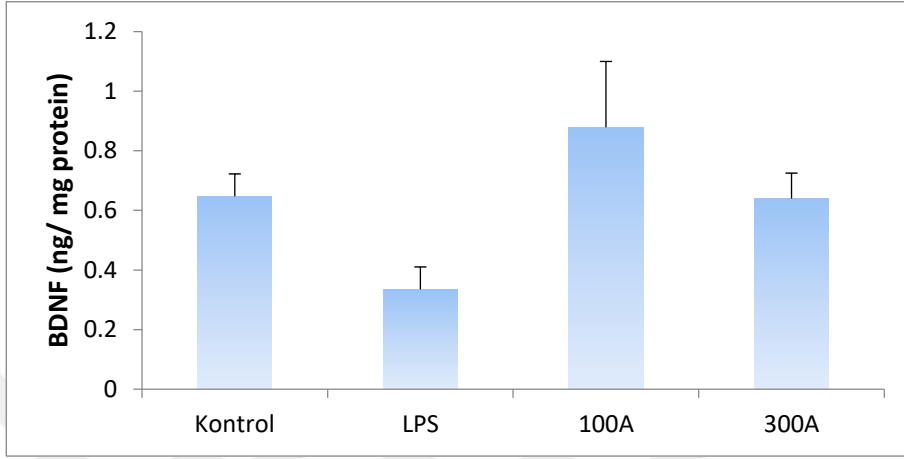


Şekil 8. Kontrol ve deneme gruplarının beyin korteksinde Iba1 immün boyanmaları **a:** Kontrol grubunda hafif düzeyde Iba1 ekspresyonu, **b:** LPS grubunda artmış Iba1 ekspresyonu, **c:** 100A grubunda artmış Iba1 ekspresyonu, **d:** 300A grubunda yüksek düzeyde artmış Iba1 ekspresyonu. ABC immün boyaması, AEC kromojen, Mayer's hematoksilen karşıt boyaması, a,b,c,d x20 objektif büyütmesi

4.2. Beyin Dokusunda BDNF Konsantrasyonları

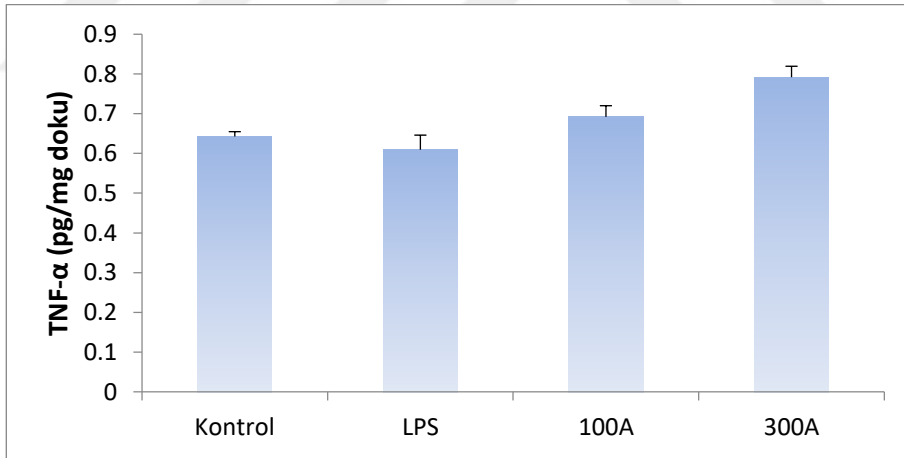
Beyin dokusu BDNF konsantrasyonları kontrol grubunda $0,65 \pm 0,08$ ng/mg protein, LPS grubunda $0,33 \pm 0,08$ ng/mg protein, 100A grubunda $1,07 \pm 0,22$ ng/mg protein, 300A grubunda $0,64 \pm 0,09$ ng/mg protein olarak bulundu (Şekil 9, Tablo 1). Bu bulgular doğrultusunda LPS grubu BDNF konsantrasyonunun, kontrol ve 100A gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Beyin kaynaklı nörotrofik

faktör konsantrasyonu bakımından 100A grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında 100A grubunda artış görülse de istatistiksel olarak bu artış anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Ayrıca 300A grubu ile kontrol grubu BDNF konsantrasyonlarının birbirine yakın değerlerde olduğu saptandı.



Şekil 9. Grupların BDNF konsantrasyonları bakımından karşılaştırılması

4.3. Beyin Dokusunda TNF- α Konsantrasyonları

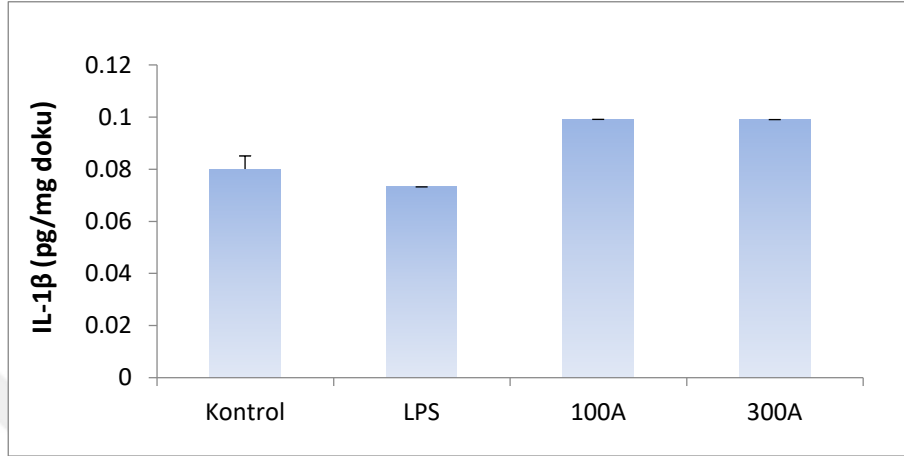


Şekil 10. Grupların TNF- α konsantrasyonları bakımından karşılaştırılması

Beyin dokusu TNF- α konsantrasyonları kontrol grubunda $0,64\pm 0,01$ pg/mg doku, LPS grubunda $0,61\pm 0,04$ pg/mg doku, 100A grubunda $0,69\pm 0,03$ pg/mg doku, 300A grubunda $0,79\pm 0,03$ pg/mg doku olarak bulundu (Şekil 10, Tablo 1). Bu bulgular doğrultusunda 300A grubu TNF- α konsantrasyonunun, kontrol ve LPS gruplarına göre

anlamli derecede yuksek olduğu belirlendi ($p<0,001$). Tumor nekroz faktor- α konsantrasyonu bakımından 100A grubu ile kontrol ve LPS grupları karşılaştırıldığında 100A grubunda artış görölse de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

4.4. Beyin Dokusunda IL-1 β Konsantrasyonları

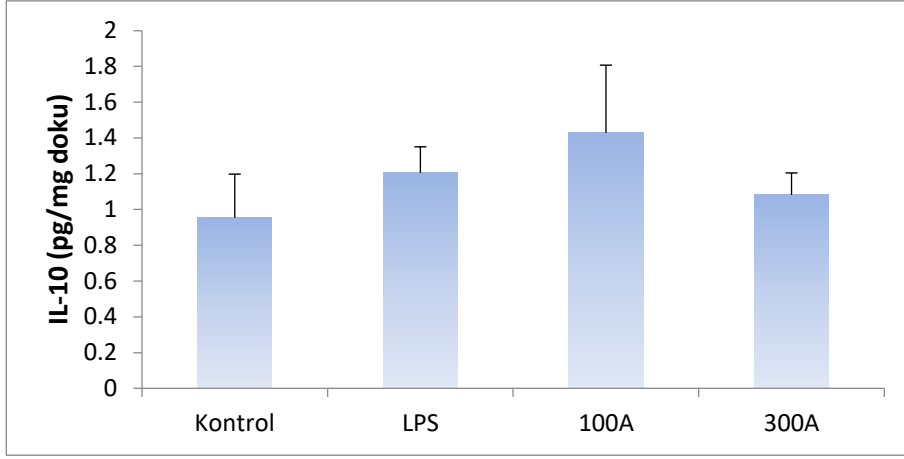


Şekil 11. Grupların IL-1 β konsantrasyonları bakımından karşılaştırılması

Beyin dokusu IL-1 β konsantrasyonları kontrol grubunda 0,08±0,005 pg/mg doku, LPS grubunda 0,07±0,005 pg/mg doku, 100A grubunda 0,1±0,009 pg/mg doku, 300A grubunda 0,1±0,009 pg/mg doku olarak bulundu (Şekil 11, Tablo 1). Bu sonuçlar ile 300A ve 100A grupları IL-1 β konsantrasyonun, kontrol ve LPS gruplarına göre yüksek olduğu, fakat bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p>0,05$).

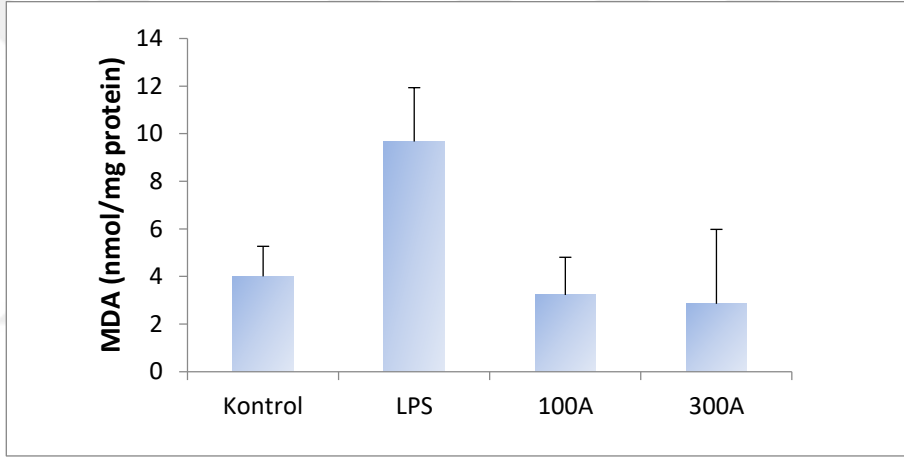
4.5. Beyin Dokusunda IL-10 Konsantrasyonları

Beyin dokusu IL-10 konsantrasyonları kontrol grubunda 0,95±0,24 pg/mg doku, LPS grubunda 1,20±0,15 pg/mg doku, 100A grubunda 1,43±0,38 pg/mg doku, 300A grubunda 1,08±0,12 pg/mg doku olarak bulundu (Şekil 12, Tablo 1). Bu bulgular doğrultusunda 100A grubu IL-10 konsantrasyonunun, diğer gruplara göre yüksek olduğu fakat bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).



Şekil 12. Grupların IL-10 konsantrasyonları bakımından karşılaştırılması

4.6. Beyin Dokusunda MDA Konsantrasyonları



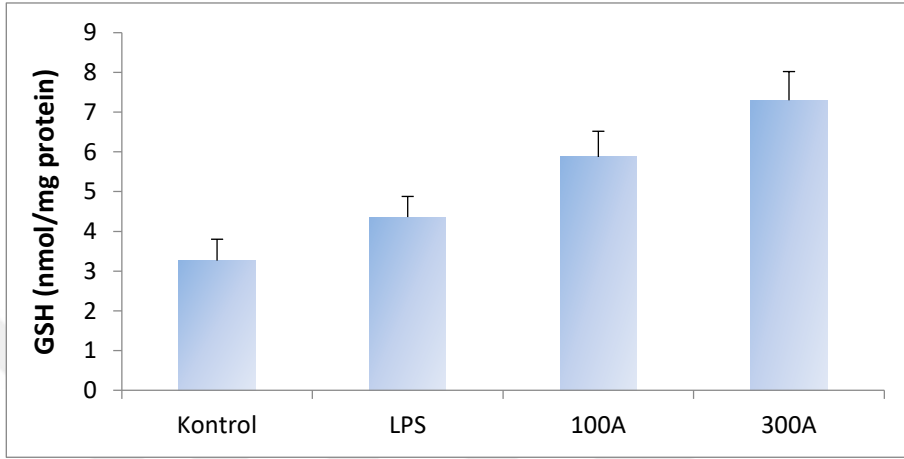
Şekil 13. Grupların MDA konsantrasyonları bakımından karşılaştırılması

Beyin dokusunun MDA düzeyleri kontrol grubunda $4,00 \pm 1,26$ nmol/mg protein, LPS grubunda $9,67 \pm 2,56$ nmol/mg protein, 100A grubunda $3,22 \pm 1,58$ nmol/mg protein, 300A grubunda $2,85 \pm 3,13$ nmol/mg protein olarak ölçüldü (Şekil 13, Tablo 2). Bu sonuçlara göre MDA düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı derecede bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). LPS grubu MDA konsantrasyonunun diğer gruplara kıyasla artmış olduğu ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p > 0,05$).

4.7. Beyin Dokusunda GSH Konsantrasyonları

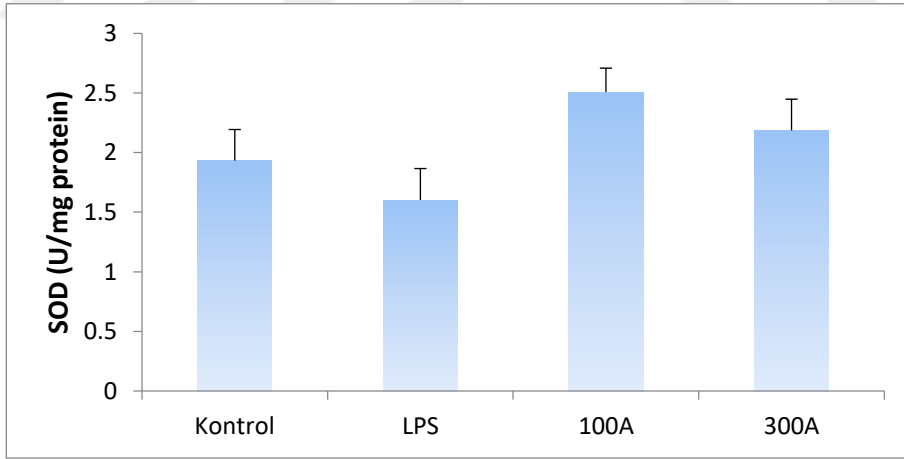
Beyin dokusunun GSH konsantrasyonu kontrol grubunda $3,27 \pm 0,54$ nmol/mg protein, LPS grubunda $4,36 \pm 0,52$ nmol/mg protein, 100A grubunda $5,87 \pm 0,65$ nmol/mg

protein, 300A grubunda $7,39\pm 0,72$ nmol/mg protein olarak bulundu (Şekil 14, Tablo 2). Glutasyon konsantrasyonu bakımından gruplar karşılaştırıldığında 100A ve 300A grupları GSH konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Glutasyon konsantrasyonu yönünden 100A ve 300A grupları LPS grubuna göre artış göstermiş olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).



Şekil 14. Grupların GSH aktivitesi bakımından karşılaştırılması

4.8. Beyin Dokusunda SOD Aktiviteleri

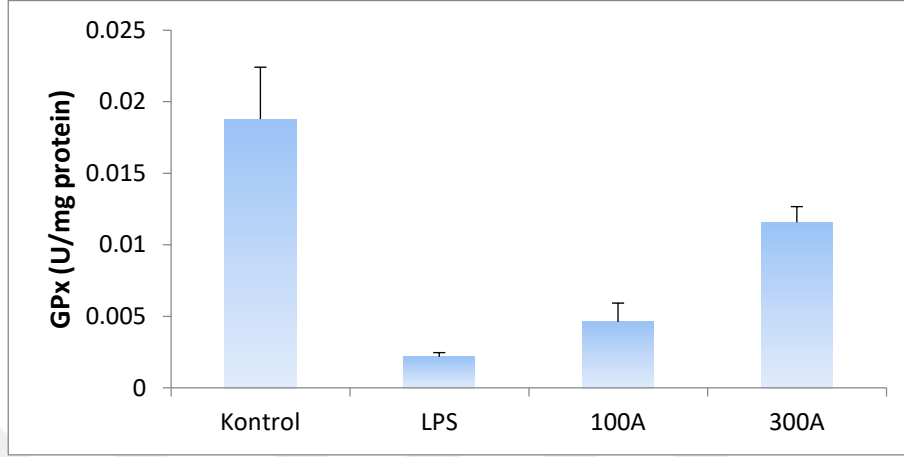


Şekil 15. Grupların SOD aktivitesi bakımından karşılaştırılması

Beyin dokusunun SOD aktivitesi kontrol grubunda $1,93\pm 0,26$ U/mg protein, LPS grubunda $1,60\pm 0,26$ U/mg protein, 100A grubunda $2,50\pm 0,20$ U/mg protein, 300A grubunda $2,18\pm 0,26$ U/mg protein olarak belirlendi (Şekil 15, Tablo 2). Bu sonuçlar doğrultusunda SOD aktivitesi bakımından 300A grubunun diğer gruplara göre yüksek

bulunsa da bu artışın anlamlı olmadığı saptandı. Ayrıca gruplar arası farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p>0,05$).

4.9. Beyin Dokusunda GPx Aktiviteleri



Şekil 16. Grupların GPx aktivitesi bakımından karşılaştırılması

Beyin dokusunun GPx aktivitesi kontrol grubunda $0,0188\pm0,0036$ U/mg protein, LPS grubunda $0,0022\pm0,0003$ U/mg protein, 100A grubunda $0,0046\pm0,0013$ U/mg protein, 300A grubunda $0,0116\pm0,0011$ U/mg protein olarak bulunmuştur (Şekil 16, Tablo 2). Bu bulgular doğrultusunda GPx aktivitesi bakımından LPS grubunun kontrol, 100A ve 300A gruplarına göre; 100A grubunun 300A grubuna göre anlamlı derecede azaldığı belirlendi ($p<0,001$). 100A ve 300A grubunda GPx aktivitesinin kontrol grubuna göre azaldığı ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Tablo 1. Sitokin ve BDNF konsantrasyonları

	TNF-α (pg/mg doku)	IL-1β (pg/mg doku)	IL-10 (pg/mg doku)	BDNF (ng/mg protein)
Kontrol	0,64 \pm 0,01 ^b	0,08 \pm 0,005	0,95 \pm 0,24	0,65 \pm 0,08 ^a
LPS	0,61 \pm 0,04 ^b	0,07 \pm 0,005	1,20 \pm 0,15	0,33 \pm 0,08 ^b
100A	0,69 \pm 0,03 ^{ab}	0,10 \pm 0,009	1,43 \pm 0,38	1,07 \pm 0,22 ^a
300A	0,79 \pm 0,03 ^a	0,10 \pm 0,009	1,08 \pm 0,12	0,64 \pm 0,09 ^{ab}

*Aynı sütunda yer alan ortalamalardan farklı üst simgeyi taşıyanlar istatistiksel bakımdan önemlidir.

Tablo 2. Oksidan ve antioksidan değerler

	MDA (nmol/mg protein)	GSH (nmol/mg protein)	SOD (U/mg protein)	GPx (U/mg protein)
Kontrol	4,00 \pm 1,26	3,27 \pm 0,54 ^b	1,93 \pm 0,26	0,0188 \pm 0,0036 ^{ac}
LPS	9,67 \pm 2,26	4,36 \pm 0,52 ^{ab}	1,60 \pm 0,26	0,0022 \pm 0,0003 ^b
100A	3,22 \pm 1,58	5,87 \pm 0,65 ^a	2,51 \pm 0,20	0,0046 \pm 0,0013 ^a
300A	2,85 \pm 3,13	7,39, \pm 0,72 ^a	2,18 \pm 0,26	0,0116 \pm 0,0011 ^c

*Aynı sütunda yer alan ortalamalardan farklı üst simgeyi taşıyanlar istatistiksel bakımdan önemlidir.

5. TARTIŞMA

Son yıllarda, enflamasyon ile seyreden merkezi sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde etkisi kanıtlanmış maddeler kullanılsa da bu uygulamalar her zaman etkili olamamaktadır. Bilimsel araştırmalar, ALKAR'ın nöroprotektif olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Deneysel nöroenflamasyon modelinde periton içi ALKAR uygulamasının, beyin dokusundaki oksidatif strese, yangıya ve BDNF konsantrasyonuna etkisi tam olarak bilinmemektedir. Sunulan tez çalışmasında, farklı dozlarda uygulanan ALKAR'ın deneysel nöroenflamasyonda beyin dokusundaki antioksidan, antienflamatuar ve nöroprotektif etkileri araştırıldı. Bu amaçla, ALKAR'ın nöroenflamasyon modelinde beyin dokusunda olası olumlu etkileri oksidatif stres parametreleri, BDNF konsantrasyonları ve yangısal mediyatörler olan TNF- α , IL-1 β ve IL-10 konsantrasyonlarının ölçülmesini kapsayan analizler ile gerçekleştirildi.

Gram-negatif bakterilerin hücre duvarı bileşeni olan LPS'nin, nöron ölümüne neden olduğu, nörogenezisi azalttığı, sinaptik plastisite ve hafızayı olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bu etkilerinin mekanizmaları tam olarak ortaya konulmamış olsa da LPS'nin periton içi enjeksiyonu ile periferel enflamasyonun bu etkilere neden olduğu ileri sürülmektedir. LPS'nin enflamasyon yanında nörotrofinlerin salınımını, yolaklarını, etki mekanizmalarını değiştirerek MSS patolojilerine neden olabileceği de düşünülmektedir (Guan ve Fang, 2006).

Sunulan tez çalışmasında, farelerde nöroenflamasyon oluşturulması amacıyla periton içi, tek doz, 3 mg/kg LPS uygulaması gerçekleştirildi (Schnydrig ve ark., 2007; Erickson ve Banks, 2011). Lipopolisakkarit uygulanan gruptaki farelerin beyin dokusunda BDNF konsantrasyonlarının kontrol grubundaki farelere göre anlamlı düzeyde azaldığı belirlendi. Çalışmamıza benzer şekilde bazı bilimsel çalışmalar, periton içi LPS uygulamasının beyin dokusunda BDNF mRNA ekspresyonunu ve protein düzeyini düşürdüğünü göstermiştir (Lapchak ve ark., 1993b; Schnydrig ve ark., 2007; Wei ve ark., 2015). Guan ve Fang (2006), çalışmamızda kullandığımız LPS dozundan daha düşük dozda periferel LPS uygulaması sonucunda beyin BDNF konsantrasyonunun azaldığını bildirmiştir. Bu araştırmacılar, LPS'nin beyin dokusunda BDNF'nin nöron koruyucu etkisini baskıladığını ifade etmişlerdir. Lipopolisakkaritin

uygulanması ile mikrogliyal aktivasyonun artması sonucu ya da proenflamatuar sitokinlerin aktivasyonu beyinde nöroenezisi azaltmakta ve apoptozisi artırmaktadır (Ekdahl ve ark., 2003; Nolan ve ark., 2003). İmmun aktivasyonun BDNF üzerine negatif etkisi olduğu düşünülmektedir. Bilimsel raporlar, LPS ve proenflamatuar sitokinlerin hipotalamus-hipofiz-adrenal aksisi etkinleştirerek beyin BDNF ekspresyonunu baskıladığını göstermektedir (Lapchak ve ark., 1993b; Beishuizen ve Thijs, 2003; Hansson ve ark., 2003; Gubba ve ark., 2004). Diğer çalışmalar ile sunulan tez çalışmasının bulguları BDNF'nin nöroenflamasyonun patofizyolojisinde rol oynadığını desteklemektedir.

Çalışmamızda LPS ile nöroenflamasyon oluşturulan farelere 100 mg/kg ve 300 mg/kg ALKAR uygulanan grupların beyin BDNF konsantrasyonunun LPS grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Çalışmamıza benzer şekilde, Wang ve ark. (2015), depresyon modeli oluşturulmuş farelere periton içi 5, 25, 50 ve 100 mg/kg olmak üzere farklı dozlarda akut ALKAR uygulamasının beyin BDNF seviyesini arttırdığını ve PI3K/AKT/BDNF/VGF sinyalizasyon yolağı aracılığı ile hızlı-etkili antidepresan benzeri etki gösterdiğini bildirilmişlerdir. Sunulan çalışmanın aksine, Swiss Albino farelere 7 gün boyunca günde iki kez periton içi 100 mg/kg ALKAR uygulamasının farelerin beyin BDNF protein ekspresyonlarını arttırdığı ancak bu artışın istatistik öneme ulaşmadığı rapor edilmiştir (Di Cesare ve ark., 2011). Bu bulgular, ALKAR'ın nöroenflamasyonun neden olduğu beyin dokusunda BDNF azalmasını hafiflettiğini göstermektedir.

Lipopolisakkaritin periferel uygulaması beyin dokusunda başlıca mikrogliyal hücrelerden, astrositlerden, nöronlardan, endotel ve ependimal hücrelerden sitokin salınımına yol açmaktadır (Hillhouse ve Mosley, 1993). Beyin dokusundaki proenflamatuar sitokinler, enfeksiyon sırasında merkezi sinir sistemi ile periferel immün sistem arasındaki koordineli savunma yanıtında önemli bir rol oynamaktadır (Watkins ve ark., 1995; Licinio ve Wong, 1997). Pek çok bilimsel çalışma periton içi LPS uygulamasının, beyin dokusunda genellikle IL-1 β ve TNF- α mRNA sentezini arttırdığını rapor etmiştir (Gatti ve Bartfai, 1993; Hillhouse ve Mosley, 1993; Gabellec ve ark., 1995; Quan ve ark., 1998; Turrin ve ark., 2001).

Sunulan çalışmada, beyin dokusunda TNF- α ve IL-1 β protein konsantrasyonları değerlendirildi. TNF- α ve IL-1 β protein seviyelerinde kontrol ve LPS grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi. Bununla birlikte, 300 mg/kg ALKAR uygulanan grupta TNF- α konsantrasyonun, kontrol ve LPS gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p < 0,001$). Çalışmamızın aksine, Quan ve ark. (1998) ratlara periton içi 2,5 mg/kg LPS enjeksiyonundan 2 ve 12 saat sonra beyin IL-1 β ; Turrin ve ark. (2001) da 100 μ g/kg dozda LPS uyguladıktan 5 saat sonra beyin dokusu IL-1 β ve TNF- α mRNA düzeylerinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Benzer iki farklı araştırmada, çalışmamızda olduğu gibi periton içi, tek doz, 3 mg/kg LPS (Erickson ve Banks, 2011; Song ve ark., 2013) bir diğer çalışmada ise 2 mg/kg LPS (Cazareth ve ark., 2014) uygulanmış, çalışmamızdan farklı olarak 48 saat sonra değil de 24 saat sonra ölçülen beyin dokusu TNF- α ve IL-1 β konsantrasyonunda artış olduğu rapor edilmiştir. Bu zamana kadar periferik LPS uygulaması ile yapılan birçok çalışma LPS'in TNF- α ve IL-1 β konsantrasyonlarında artışa neden olduğunu göstermiş olsa da LPS uygulamaları sonucunda beyin sitokin salınımındaki artış ya da azalışın LPS dozuna ve uygulama zamanına bağlı olarak değişiklik gösterdiği düşünülmektedir.

Lipopolisakkarit uygulaması ile yapılan çalışmalarda beyin dokusu proenflamatuar sitokin konsantrasyonları bölgesel olarak da belirlenmiş ve değerlendirilmiştir. Ratlarda periton içi, 2 mg/kg LPS uygulamasından 1 saat sonra hipofizde ve hipotalamusta TNF- α mRNA seviyelerinin kontrollere göre artış gösterdiği, fakat striatumda ve hipokampusda TNF- α mRNA düzeylerinde bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (Gatti ve Bartfai, 1993). Bossù ve ark. (2012), ratlara periton içi, 5 mg/kg LPS enjeksiyonundan 7 gün ve 10 ay sonra beyin dokusu TNF- α protein düzeylerini bölgesel olarak değerlendirmiştir. Lipopolisakkarit uygulanmasından 7 gün sonra, LPS ve kontrol grupları arasında serebellum, striatum, hipotalamus TNF- α protein düzeylerinde önemli bir fark bulunmazken; LPS grubunun hipokampusunda ve frontal korteksinde TNF- α protein düzeylerinin oldukça yüksek olduğunu bildirmişlerdir. LPS uygulanmasından 10 ay sonra serebellum, frontal korteks ve hipokampus TNF- α protein düzeylerinde önemli bir artış olduğu, striatum ve hipotalamustaki düzeylerinde bir değişiklik olmadığı ifade edilmiştir.

Merkezi sinir sisteminde bir enfeksiyon ya da doku hasarı sırasında mikrogliyal proenflamatuar sitokinlerin aşırı üretimini düzenleyen güçlü bir antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un, LPS ile uyarılan TNF- α üretimini engellediği *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ile ortaya konulmuştur (Di Santo ve ark., 1995; Ledebøer ve ark., 2002a; Park ve ark., 2007). Di Santo ve ark. (1995), intraserebroventriküler LPS uygulanan fareler ile yaptıkları bir çalışmada IL-10'un hipotalamus-hipofiz-böbreküstü aksinin aktifleşmesini etkilemeden, beyin dokusunda LPS'nin indüklediği TNF- α ve IL-1 β üretimini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Sunulan çalışmada, LPS grubunun beyin dokusunda IL-10 konsantrasyonunun kontrol grubundakine göre artmış olduğu, ancak bu farklılığın istatistik öneme ulaşmadığı belirlendi ($p>0,05$). Bunun yanında, TNF- α ve IL-1 β protein konsantrasyonlarında kontrol ve LPS grupları arasında bir değişiklik olmadığı saptandı. Rat beyin korteksinde LPS ile indüklenen sinir dejenerasyonunda, mikrogliyalardan IL-10'un eksprese olduğu ve IL-10'un nöron koruyucu etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (Park ve ark., 2007). Sunulan çalışmada da 100 mg/kg ALKAR uygulanan grubun beyin dokusu IL-10 konsantrasyonunun diğer gruplara göre yüksek olduğu fakat bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0,05$). Çalışmamıza benzer şekilde Virmani ve ark. (2011), *in vitro* nörotoksisite modelinde ALKAR uygulanmasının nörotoksisite sonucu azalan IL-10 gen ekspresyonunu artırdığını bildirmişlerdir.

Bilimsel çalışmalar, LPS uygulamasının beyin dokusunda antioksidan enzim aktivitelerinde ve glutasyon konsantrasyonunda azalmaya, MDA konsantrasyonunda artışa neden olarak oksidan-antioksidan durumu etkilediğini ve oksidatif stresi oluşturduğunu göstermektedir (Kheir-Eldin ve ark., 2001; Sebai ve ark., 2009). Sunulan çalışmada, beyin dokusu MDA konsantrasyonu kontrol grubunda; $4,00\pm 1,26$ nmol/mg protein, LPS grubunda; $9,67\pm 2,56$ nmol/mg protein olarak belirlendi ve MDA konsantrasyonunda artış olduğu, ancak bu artışın istatistiksel olarak öneme sahip olmadığı anlaşıldı. Çalışmamızın aksine, Santhanasabapathy ve Sudhandiran (2015) 7 gün boyunca, periton içi, 250 μ g/kg LPS uygulamasından; Kheir-Eldin ve ark. (2001) periton içi, 2 mg/kg LPS uygulamasından 2 saat ve ayrıca Sebai ve ark. (2009), 8 mg/kg LPS uygulamasından 24 saat sonra beyin dokusu MDA konsantrasyonunun önemli derecede arttığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda LPS grubunun beyin dokusu glutatyon konsantrasyonunun istatistik düzeyde değişmediği belirlendi. Sunulan çalışmanın aksine, diğer bilimsel çalışmalarda LPS uygulamasının beyin dokusu glutatyon konsantrasyonunu azalttığı rapor edilmiştir (Kheir-Eldin ve ark., 2001; Sebai ve ark., 2009; Santhanasabapathy ve Sudhandiran, 2015).

Sunmuş olduğumuz çalışmada, periferal LPS uygulaması ile nöroenflamasyon oluşturulan farelerin beyin dokusu SOD aktivitesinin kontrol grubuna göre azalmış olduğu belirlendi ($p>0,05$). Çalışmamıza benzer şekilde, Sebai ve ark. (2009) ile Santhanasabapathy ve Sudhandiran (2015)'ın yaptıkları çalışmalarda LPS uygulamasının beyin dokusunda SOD aktivitesini azalttığını ve bu azalışın istatistik öneme sahip olduğunu rapor etmiştir. Bununla birlikte, bir diğer çalışmada ise LPS uygulamasının beyin dokusu SOD aktivitesinde bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir (Kheir-Eldin ve ark., 2001).

Glutatyon peroksidaz, dokuda oksidatif hasarın oldukça duyarlı ve spesifik bir göstergesidir. Oksidatif stres savunmasında önemli rol oynayan GPx, nöroprotektif etkiye sahip antioksidan bir enzimdir (Barkats ve ark., 2000; Ridet ve ark., 2006). Sunulan çalışmada periton içi LPS uygulaması ile nöroenflamasyon oluşturulan farelerin beyin dokusu GPx aktivitesinin kontrol, 100A ve 300A gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu anlaşıldı ($p<0,001$). Çalışmamıza benzer şekilde, Rosales-Corral ve ark. (2004) ratlarda hipokampus üzerine fibriler amiloid-beta enjeksiyonuyla oluşturdukları nöroenflamasyon modelinde, Raza ve ark. (2011) ratlarda akut orta serebral arter oklüzyonu modelinde, beyin dokusu GPx aktivitesinin önemli düzeyde azaldığını rapor etmişlerdir. Diğer çalışmalarda merkezi sinir sisteminde oluşturulan oksidatif stres modellerinde ve çalışmamızda LPS ile oluşturulan nöroenflamasyon modelinde oksidatif stres belirteci olan GPx aktivitesinin azalmış olması, GPx aktivitesinin beyin dokusunun oksidan-antioksidan dengesinin değerlendirilmesinde önemli bir kriter olabileceğini göstermektedir.

Asetil-L-karnitinin beyin dokusunda lipit peroksidasyon artışını, hücrel disfonksiyonunu inhibe ederek oksidatif strese karşı koruduğu bilinmektedir (Yasui ve ark., 2002). Altun ve ark. (2010), ALKAR'ın nöroblastoma hücrelerinde sisplatinle

indüklenen lipit peroksidasyonunu inhibe ederek nöroprotektif bir etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Asetil-L-karnitin, yaşlı ratların beyin dokusunda lipit peroksidasyonunu azaltmaktadır (Kaur ve ark., 2001). Liu ve ark. (2004), ALKAR'ın ratların beyin dokusunda yaşa bağlı olarak MDA artışını baskıladığını rapor etmişlerdir. Sunulan çalışmada, beyin dokusu MDA konsantrasyonunun ALKAR uygulanan gruplarda LPS grubuna göre düşük olduğu, SOD aktivitesinin 100A grubunda diğer gruplara göre yüksek olduğu belirlendi. Ancak bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$). Ratlarda karbon tetraklorür-indüklü oksidatif hasar modelinde ALKAR uygulamasının beyin dokusunda SOD aktivitesini arttırdığı ve MDA konsantrasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Annadurai ve ark., 2011). Sunulan çalışmada ALKAR uygulanan grupların GPx aktivitesinin LPS grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, aynı zamanda 300A grubunun GPx enzim aktivitesindeki artışın 100A grubundaki artışa göre daha önemli olduğu belirlendi ($p<0,05$). Annadurai ve ark. (2011) karbon tetraklorür-indüklü oksidatif hasar modelinde ALKAR uygulamasının beyin dokusunda GPx aktivitesini arttırarak oksidatif stresi baskıladığını ve bu maddenin antioksidan özelliğe sahip olduğunu bildirmektedir. Yapılan çalışmada elde edilen bulgular da Annadurai ve ark. (2011)'nin bulgularını destekler niteliktedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Her geçen gün sosyal ve ekonomik etkileri artan nörodejeneratif hastalıklar insanoğlunu tehdit eden boyutlara ulaşmıştır. İnsan beyinini etkileyen hastalıkların teşhisi, tedavisi ve bu hastalıkların önlenmesi için toplumda bilinçlendirmeyi artırmak üzere “Avrupa Beyin Konseyi” önderliğinde “Avrupa Parlamentosu” ve “Avrupa Konseyi”nin aldığı karar ile 2014 yılı “Avrupa Beyin Yılı” olarak ilan edilmiştir. Ülkemizde beyin sağlığını korumanın önemine dikkat çekmek ve beyin hastalıklarıyla ilgili farkındalık yaratmak amacıyla “Avrupa Beyin Konseyi”nin üyesi olarak faaliyetlerini yürüten “Türk Nöroloji Derneği” de "Türkiye Beyin Yılı" projesini başlatmıştır. Dünya Nöroloji Federasyonu, 2015 yılında, kendi kuruluş tarihi olan 22 Temmuz'un “Dünya Beyin Günü” olarak anılmasına karar vermiştir. Bu süreçle birlikte hem ülkemizde hem de tüm dünyada beyin hastalıkları konusundaki çalışmalar hız kazanmıştır. Nörodejenerasyonla karakterize hastalıkların önlenmesi ve tedavisi konusunda yoğun bilimsel çalışmalar sürdürülmesine rağmen henüz umut verici bir sonuca ulaşamamıştır. Nörodejeneratif hastalıklarda beyin dokusunda moleküler düzensizliklerin tanımlanması ve nöronların sağkalımında rol oynayan mekanizmaların belirlenmesi bu hastalıkların etiyopatogenezlerinin anlaşılması, profilaksilerinin ve tedavilerinin sağlanması açısından oldukça önemlidir. Bilimsel araştırmalar, ALKAR'ın antioksidan, antiapoptotik, antiinflamatuvar ve nöroprotektif olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak, ALKAR'ın nöroenflamasyonun tedavisindeki etkinliği bilinmemektedir.

Sunulan tez çalışmasında, farelerde LPS ile indüklenen nöroenflamasyonda ALKAR'ın beyin dokusundaki oksidatif strese, yangısal mediyatörlere ve BDNF konsantrasyonuna etkileri araştırıldı. Asetil-L-karnitin tedavisinin antioksidan sistemi destekleyerek ve BDNF konsantrasyonunu arttırarak nöroenflamasyonu azalttığı saptandı. Buna göre ALKAR uygulamasının merkezi sinir sisteminde meydana gelen oksidatif stres ve yangı kaynaklı hasarların giderilmesinde önemli bir potansiyel ajan olabileceği kanaatine varıldı. Elde edilen sonuçların, nörodejeneratif hastalıklarda yapılacak çalışmalara ve bu hastalıkların tedavisine katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

Nöroenflamasyon ile seyreden merkezi sinir sistemi hastalıklarında ALKAR'ın potansiyel tedavi edici olabileceği hipotezini güçlendiren bu tez çalışmasının sonuçlarının dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık problemi olan, insanları önemli düzeyde etkileyen nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde veya profilaksisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacağı öngörülmektedir.



KAYNAKLAR

- Abbas AK, Lichtman AH. Cytokines. Cellular and molecular immunology. Fifth Edition, Philadelphia, Elsevier Science (USA). 2003;243-274.
- Abdul HM, Butterfield DA. Involvement of PI3K/PKG/ERK1/2 signaling pathways in cortical neurons to trigger protection by cotreatment of acetyl-L-carnitine and alpha-lipoic acid against HNE-mediated oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med.* 2007;42(3):371-384.
- Abdul HM, Calabrese V, Calvani M, Butterfield DA. Acetyl-L-carnitine-induced up-regulation of heat shock proteins protects cortical neurons against amyloid-beta peptide 1-42-mediated oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* 2006;84(2):398-408.
- Acheson A, Barker PA, Alderson RF, Miller FD, Murphy RA. Detection of brain-derived neurotrophic factor-like activity in fibroblasts and Schwann cells: inhibition by antibodies to NGF. *Neuron.* 1991;7:265-275.
- Achim CL, Wiley CA. Inflammation in AIDS and the role of the macrophage in brain pathology. *Curr Opin Neurol.* 1996;9(3):221-225.
- Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE, Moffat B, Spencer SA, Henzel WJ, Bringman TS, Nedwin GE, Goeddel DV, Harkins RN. Human necrosis factor: production, purification and characterization. *J Biol Chem.* 1985;260:2345-2354.
- Alderson RF, Alterman AL, Barde YA, Lindsay RM. Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron.* 1990;5:297-306.
- Alderson RF, Curtis R, Alterman AL, Lindsay RM, DiStefano PS. Truncated TrkB mediates the endocytosis and release of BDNF and neurotrophin-4/5 by rat astrocytes and schwann cells *in vitro*. *Brain Res.* 2000;871(2):210-222.
- Allen SJ, Dawbarn D. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clin Sci.* 2006;110:175-191.
- Al-Majed AA, Sayed-Ahmed MM, Al-Omar FA, Al-Yahya AA, Aleisa AM, Al-Shabanah OA. Carnitine esters prevent oxidative stress damage and energy depletion following transient forebrain ischaemia in the rat hippocampus. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;8:725-733.
- Almeida LE, Roby CD, Krueger BK. Increased BDNF expression in fetal brain in the valproic acid model of autism. *Mol Cell Neurosci.* 2014;59C:57-62.
- Almeida S, Laço M, Cunha-Oliveira T, Oliveira CR, Rego AC. BDNF regulates BIM expression levels in 3-nitropropionic acid-treated cortical neurons. *Neurobiol Dis.* 2009;35(3):448-456.

- Altar CA, Boylan CB, Fritsche M, Jones BE, Jackson C, Wiegand SJ, Lindsay RM, Hyman C. Efficacy of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on neurochemical and behavioral deficits associated with partial nigrostriatal dopamine lesions. *J Neurochem.* 1994;63(3):1021-1032.
- Altun ZS, Güneş D, Aktaş S, Erbayraktar Z, Olgun N. Protective effects of acetyl-L-carnitine on cisplatin cytotoxicity and oxidative stress in neuroblastoma. *Neurochem Res.* 2010;35(3):437-443.
- Alvarez A, Cacabelos R, Sanpedro C, García-Fantini M, Aleixandre M. Serum TNF- α levels are increased and correlate negatively with free IGF-I in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging.* 2007;28(4):533-536.
- Ando S, Tadenuma T, Tanaka Y, Fukui F, Kobayashi S, Ohashi Y, Kawabata T. Enhancement of learning capacity and cholinergic synaptic function by carnitine in aging rats. *J Neurosci Res.* 2001;66(2):266-271.
- Angelucci F, Aloe L, Vasquez PJ, Mathe AA. Mapping the differences in the brain of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in animal model of depression. *Neuroreport.* 2000;11(6):1369-1373.
- Angelucci F, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Versace V, Musumeci G, Batocchi AP, Tonali PA, Di Lazzaro V. Transcranial magnetic stimulation and BDNF plasma levels in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroreport.* 2004;15(4):717-720.
- Annadurai T, Vigneshwari S, Thirukumar R, Thomas PA, Geraldine P. Acetyl-L-carnitine prevents carbon tetrachloride-induced oxidative stress in various tissues of Wistar rats. *J Physiol Biochem.* 2011;67(4):519-530.
- Anoopkumar-Dukie S, Walker RB, Daya S. A sensitive and reliable method for the detection of lipid peroxidation in biological tissues. *J Pharm Pharmacol.* 2001;53(2):263-266.
- Ansari MA, Scheff SW. Oxidative stress in the progression of Alzheimer disease in the frontal cortex. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010;69(2):155-167.
- Arimoto T, Choi DY, Lu X, Liu M, Nguyen XV, Zheng N, Stewart CA, Kim HC, Bing G. Interleukin-10 protects against inflammation-mediated degeneration of dopaminergic neurons in substantia nigra. *Neurobiol Aging.* 2007;28:894-906.
- Ashwell K. Microglia and cell death in the developing mouse cerebellum. *Brain Res Dev Brain Res.* 1990;55(2):219-230.
- Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev.* 2012;64(2):238-258.

- Awooda HA, Sharara GM, Soltani N, Saeed AM. Tumor Necrosis Factor- α and Nuclear Factor Kappa- β Expression in Rats Following Transient Focal Cerebral Ischemia Reperfusion. *International Journal of Clinical and Experimental Neurology*. 2014;2(2):40-46.
- Bachis A, Colangelo AM, Vicini S, Doe PP, De Bernardi MA, Brooker G, Mocchetti I. Interleukin-10 prevents glutamate-mediated cerebellar granule cell death by blocking caspase-3-like activity. *J Neurosci*. 2001;21:3104-3112.
- Bader Lange ML, Cenini G, Piroddi M, Abdul HM, Sultana R, Galli F, Memo M, Butterfield DA. Loss of phospholipid asymmetry and elevated brain apoptotic protein levels in subjects with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurobiol Dis*. 2008;29(3):456-464.
- Baglio F, Saresella M, Preti MG, Cabinio M, Griffanti L, Marventano I, Piancone F, Calabrese E, Nemni R, Clerici M. Neuroinflammation and brain functional disconnection in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2013;5:81.
- Balasingam V, Yong VW. Attenuation of astroglial reactivity by interleukin-10. *J Neurosci*. 1996;16:2945-2955.
- Bandtlow CE, Meyer M, Lindholm D, Spranger M, Heumann R, Thornen H. Regional and cellular codistribution of interleukin-1 beta and nerve growth factor mRNA in the adult rat brain. *J Cell Biol*. 1990;111(4):1701-1711.
- Baraczka K, Pozsonyi T, Szüts I, Ormos G, Nékám K. Increased levels of tumor necrosis alpha and soluble vascular endothelial adhesion molecule-1 in the cerebrospinal fluid of patients with connective tissue diseases and multiple sclerosis. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2003;50:339-348.
- Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*. 1982;1(5):549-553.
- Barger SW, Horster D, Furukawa K, Goodman Y, Kriegstein J, Mattson MP. Tumor necrosis factors alpha and beta protect neurons against amyloid beta-peptide toxicity: evidence for involvement of a kappa B-binding factor and attenuation of peroxide and Ca²⁺ accumulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:9328-9332.
- Barhwal K, Hota SK, Jain V, Prasad D, Singh SB, Ilavazhagan G. Acetyl-L-carnitine prevents hypobaric hypoxia-induced spatial memory impairment through extracellular related kinase-mediated nuclear factor erythroid 2-related factor 2 phosphorylation. *Neuroscience*. 2009;161:501-514.
- Barhwal K, Hota SK, Prasad D, Singh SB, Ilavazhagan G. Hypoxia-induced deactivation of NGF-mediated ERK1/2 signaling in hippocampal cells: Neuroprotection by acetyl-L-carnitine. *J Neurosci Res*. 2008;86:2705-2721.

- Barichello T, Dos Santos I, Savi GD, Simões LR, Generoso JS, Comim CM, Sachs D, Teixeira AL, Quevedo J. Depressive-like-behavior and proinflammatory interleukine levels in the brain of rats submitted to pneumococcal meningitis. *Brain Res Bull.* 2010;82(5-6):243-246.
- Barichello T, Generoso JS, Silvestre C, Costa CS, Carrodore MM, Cipriano AL, Michelon CM, Petronilho F, Dal-Pizzol F, Vilela MC, Teixeira AL. Circulating concentrations, cerebral output of the CINC-1 and blood–brain barrier disruption in Wistar rats after pneumococcal meningitis induction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(8):2005-2009.
- Barkats M, Millecamps S, Abrioux P, Geoffroy MC, Mallet J. Overexpression of glutathione peroxidase increases the resistance of neuronal cells to A β -mediated neurotoxicity. *J Neurochem.* 2000;75:1438-1446.
- Batchelor PE, Liberatore GT, Wong JY, Porritt MJ, Frerichs F, Donnan GA, Howells DW. Activated macrophages and microglia induce dopaminergic sprouting in the injured striatum and express brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Neurosci.* 1999;19(5):1708-1716.
- Bauer J, Sminia T, Wouterlood FG, Dijkstra CD. Phagocytic activity of macrophages and microglial cells during the course of acute and chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci Res.* 1994;38(4):365-375.
- Bayne EK, Rupp EA, Limjuco G, Chin J, Schmidt JA. Immunocytochemical detection of interleukin 1 within stimulated human monocytes. *J Exp Med.* 1986;163(5):1267-1280.
- Beishuizen A, Thijs LG. Endotoxin and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *J Endotoxin Res.* 2003;9(1):3-24.
- Bekinschtein P, Cammarota M, Izquierdo I, Medina JH. BDNF and Memory Formation and Storage. *Neuroscientist.* 2008;14(2):147-156.
- Benveniste EN, Tang LP, Law RM. Differential regulation of astrocyte TNF- α expression by the cytokines TGF- β , IL-6 and IL-10. *Int J Dev Neurosci.* 1995;13(3-4):341-349.
- Beutler E, Duron O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med.* 1963;61:882-888.
- Biber K, Laurie DJ, Berthele A, Sommer B, Tölle TR, Gebicke-Härter PJ, van Calker D, Boddeke HW. Expression and signaling of group I metabotropic glutamate receptors in astrocytes and microglia. *J Neurochem.* 1999;72(4):1671-1680.
- Biber K, Neumann H, Inoue K, Boddeke HW. Neuronal 'On' and 'Off' signals control microglia. *Trends Neurosci.* 2007;30(11):596-602.

- Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived Neurotrophic Factor. *Growth Factors*. 2004;22(3):123-131.
- Black RA, Kronheim SR, Sleath PR. Activation of interleukin-1 beta by a co-induced protease. *FEBS Lett*. 1989;247(2):386-390.
- Blöchl A, Blöchl R. A cell-biological model of p75NTR signaling. *J Neurochem*. 2007;102(2):289-305.
- Blöchl A, Sirrenberg C. Neurotrophins stimulate the release of dopamine from rat mesencephalic neurons via Trk and p75Lnr receptors. *J Biol Chem*. 1996;271:21100-21107.
- Bluthé RM, Castanon N, Pousset F, Bristow A, Ball C, Lestage J, Michaud B, Kelley KW, Dantzer R. Central injection of IL-10 antagonizes the behavioural effects of lipopolysaccharide in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 1999;24(3):301-311.
- Boche D, Cunningham C, Docagne F, Scott H, Perry VH. TGFbeta1 regulates the inflammatory response during chronic neurodegeneration. *Neurobiol Dis*. 2006;3:638-650.
- Bogdanov M, Brown RH, Matson W, Smart R, Hayden D, O'Donnell H, Flint Beal M, Cudkovicz M. Increased oxidative damage to DNA in ALS patients. *Free Radic Biol Med*. 2000;29(7):652-658.
- Boje KM, Arora PK. Microglial-produced nitric oxide and reactive nitrogen oxides mediate neuronal cell death. *Brain Res*. 1992;587:250-256.
- Bonni A, Brunet A, West AE, Datta SR, Takasu MA, Greenberg ME. Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and -independent mechanisms. *Science*. 1999;286 (5443):1358-1362.
- Bossù P, Cutuli D, Palladino I, Caporali P, Angelucci F, Laricchiuta D, Gelfo F, De Bartolo P, Caltagirone C, Petrosini L. A single intraperitoneal injection of endotoxin in rats induces long-lasting modifications in behavior and brain protein levels of TNF- α and IL-18. *J Neuroinflammation*. 2012;9:101.
- Botchkina G, Meistrell ME, Botchkina IL, Tracey KJ. Expression of TNF and TNF receptors (p55 and p75) in the rat brain after focal cerebral ischemia. *Molec Med*. 1997;3:765-781.
- Boyd ZS, Kriatchko A, Yang J, Agarwal N, Wax MB, Patil RV. Interleukin-10 receptor signaling through STAT-3 regulates the apoptosis of retinal ganglion cells in response to stress. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:5206-5211.
- Bö L, Mörk S, Kong PA, Nyland H, Pardo CA, Trapp BD. Detection of MHC class II-antigens on macrophages and microglia, but not on astrocytes and endothelia in active multiple sclerosis lesions. *J Neuroimmunol*. 1994;51(2):135-146.

- Bramham CR, Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Prog. Neurobiol.* 2005;76:99-125.
- Bramham CR, Southard T, Sarvey JM, Herkenhem M, Brady LS. Unilateral LTP triggers bilateral increases in hippocampal neurotrophin and trk receptor mRNA expression in behaving rats: evidence for interhemispheric communication. *J Camp Neurol.* 1996;368(3):371-382.
- Braun A, Lommatzsch M, Mannsfeldt A, Neuhaus-Steinmetz U, Fischer A, Schnoy N, Lewin GR, Renz H. Cellular sources of enhanced brain-derived neurotrophic factor production in a mouse model of allergic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999;21(4):537-546.
- Breder CD, Dinarello CA, Saper CB. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science.* 1988;240:321-324.
- Bresolin N, Freddo L, Vergani L, Angelini C. Carnitine, carnitine acyltransferases, and rat brain function. *Exp Neurol.* 1982;78(2):285-292.
- Brigadski T, Hartmann M, Lessmann V. Differential vesicular targeting and time course of synaptic secretion of the mammalian neurotrophins. *J Neurosci.* 2005;25(33):7601-7614.
- Brockhaus M, Schoenfeld HJ, Schlaeger EJ, Hunziker W, Lesslauer W, Loetscher H. Identification of two types of tumor necrosis factor receptors on human cell lines by monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87(8):3127-3131.
- Brown DR. Microglia and prion disease. *Microsc Res Tech.* 2001;54(2):71-80.
- Brunnsgaard H, Andersen-Ranberg K, Jeune B, Pedersen AN, Skinhøj P, Pedersen BK. A high plasma concentration of TNF-alpha is associated with dementia in centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1999;54(7):M357-364.
- Butovsky O, Koronyo-Hamaoui M, Kunis G, Ophir E, Landa G, Cohen H, Schwartz M. Glatiramer acetate fights against Alzheimer's disease by inducing dendritic-like microglia expressing insulin-like growth factor 1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(31):11784-11789.
- Butterfield DA, Hensley K, Harris M, Mattson M, Carney J. Beta-Amyloid peptide free radical fragments initiate synaptosomal lipoperoxidation in a sequence-specific fashion: implications to Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;200(2):710-715.
- Calabrese V, Scapagnini G, Ravagna A, Bella R, Butterfield DA, Calvani M, Pennisi G, Giuffrida Stella AM. Disruption of thiol homeostasis and nitrosative stress in the cerebrospinal fluid of patients with active multiple sclerosis: evidence for a protective role of acetylcarnitine. *Neurochem Res.* 2003;28(9):1321-1328.

- Callewaere C, Banisadr G, Desarménien MG, Mechighel P, Kitabgi P, Rostène WH, Mélik Parsadaniantz S. The chemokine SDF-1/CXCL12 modulates the firing pattern of vasopressin neurons and counteracts induced vasopressin release through CXCR4. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(21):8221-8226.
- Carson MJ, Doose JM, Melchior B, Schmid CD, Ploix CC. CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunol Rev*. 2006;213:48-65.
- Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1975;72(9):3666-3670.
- Castrén E, Pitkanen M, Sirvio J, Parsadanian A, Lindholm D, Thoenen H, Riekkinen PJ. The induction of LTP increases BDNF and NGF but decreases NT-3 in the dentate gyrus. *Neuroreport*. 1993;4:895-898.
- Castrén E, Thoenen H, Lindholm D. Brain derived neurotrophic factor messenger RNA is expressed in the septum, hypothalamus and in adrenergic brain stem nuclei of adult rat brain and is increased by osmotic stimulation in the paraventricular nucleus. *Neuroscience*. 1995;64(1):71-80.
- Castrén E, Zafra F, Thoenen H, Lindholm. Light regulates expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(20):9444-9448.
- Cazareth J, Guyon A, Heurteaux C, Chabry J, Petit-Paitel A. Molecular and cellular neuroinflammatory status of mouse brain after systemic lipopolysaccharide challenge: importance of CCR2/CCL2 signaling. *J Neuroinflammation*. 2014;11:132.
- Cellerino A, Carroll P, Thoenen H, Barde YA. Reduced Size of Retinal Ganglion Cell Axons and Hypomyelination in Mice Lacking Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Mol Cell Neurosci*. 1997;9(5-6):397-408.
- Chan PH, Yang GY, Chen SF, Carlson E, Epstein CJ. Cold-induced brain edema and infarction are reduced in transgenic mice overexpressing CuZn-superoxide dismutase. *Ann Neurol*. 1991;29(5):482-486.
- Chantong B, Kratschmar DV, Lister A, Odermatt A. Dibutyltin promotes oxidative stress and increases inflammatory mediators in BV-2 microglia cells. *Toxicol Lett*. 2014;230(2):177-187.
- Chao HM, Sakai RR, Ma LY, McEwen BS. Adrenal steroid regulation of neurotrophic factor expression in the rat hippocampus. *Endocrinology* 1998;139(7):3112-3118.
- Chao MV, Hempstead BL. p75 and Trk: a two-receptor system. *Trends Neurosci*. 1995;18(7):321-326.

- Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci*. 2006;110(2):167-173.
- Chavarría A, Cárdenas G. Neuronal influence behind the central nervous system regulation of the immune cells. *Front Integr Neurosci*. 2013;7:64.
- Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry*. 2001;50(4):260-265.
- Chen TS, Richie JP Jr, Lang CA. The effect of aging on glutathione and cysteine levels in different regions of the mouse brain. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1989;190(4):399-402.
- Chen Z, Jalabi W, Shpargel KB, Farabaugh KT, Dutta R, Yin X, Kidd GJ, Bergmann CC, Stohlman SA, Trapp BD. Lipopolysaccharide-induced microglial activation and neuroprotection against experimental brain injury is independent of hematogenous TLR4. *J Neurosci*. 2012;32(34):11706-11715.
- Cheng B, Christakos S, Mattson MP. Tumor necrosis factors protect neurons against metabolic–excitotoxic insults and promote maintenance of calcium homeostasis. *Neuron*. 1994;12:139-153.
- Choi IY, Lee SP, Denney DR, Lynch SG. Lower levels of glutathione in the brains of secondary progressive multiple sclerosis patients measured by 1H magnetic resonance chemical shift imaging at 3 T. *Mult Scler*. 2011;17(3):289-296.
- Chou D, Huang CC, Hsu KS. Brain-derived neurotrophic factor in the amygdala mediates susceptibility to fear conditioning. *Exp Neurol*. 2014;255:19-29.
- Clark AK, Gruber-Schoffnegger D, Drdla-Schutting R, Gerhold KJ, Malcangio M, Sandkühler J. Selective activation of microglia facilitates synaptic strength. *J Neurosci*. 2015;35(11):4552-4570.
- Climent E, Sancho-Tello M, Minana R, Baterrino D, Guerri C. Astrocytes in culture express the full-length Trk-B receptor and respond to brain derived neurotrophic factor by changing intracellular calcium levels: effect of ethanol exposure in rats. *Neurosci Lett*. 2000;288(1):53-56.
- Cohen GM, d'Arcy Doherty M. Free radical mediated cell toxicity by redox cycling chemicals. *Br J Cancer Suppl*. 1987;8:46-52.
- Cohen MS, Bas Orth C, Kim HJ, Jeon NL, Jaffrey SR. Neurotrophin-mediated dendrite-to-nucleus signaling revealed by microfluidic compartmentalization of dendrites. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(27):11246-11251.

- Cohen-Cory S, Kidane AH, Shirkey NJ, Marshak S. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity. *Dev Neurobiol.* 2010;70(5):271-288.
- Colton CA, Gilbert DL. Production of superoxide anions by a CNS macrophage, the microglia. *FEBS Lett.* 1987;223(2):284-288.
- Connor B, Dragunow M. The role of neuronal growth factors in neurodegenerative disorders of the human brain. *Brain Res Brain Res Rev.* 1998;27(1):1-39.
- Connor B, Young D, Yan Q, Faull RL, Synek B, Dragunow M. Brain derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res.* 1997;49(1-2):71-81.
- Correale J, Villa A. The neuroprotective role of inflammation in nervous system injuries. *J Neurol.* 2004;251(11):1304-1316.
- Coulson EJ, Reid K, Shipham KM, Morley S, Kilpatrick TJ, Bartlett PF. The role of neurotransmission and the Chopper domain in p75 neurotrophin receptor death signaling. *Prog Brain Res.* 2004;146:41-62.
- Cross AH, Manning PT, Stern MK, Misko TP. Evidence for the production of peroxynitrite in inflammatory CNS demyelination. *J Neuroimmunol.* 1997;80(1-2):121-130.
- Cuccurazzu B, Bortolotto V, Valente MM, Ubezio F, Koverech A, Canonico PL, Grilli M. Upregulation of mGlu2 receptors via NF- κ B p65 acetylation is involved in the Proneurogenic and antidepressant effects of acetyl-L-carnitine. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(11):2220-2230.
- Cunha C, Brambilla R, Thomas KL. A simple role for BDNF in learning and memory? *Front Mol Neurosci.* 2010;3(1):1-14.
- Dalmau I, Finsen B, Zimmer J, Gonzalez B, Castellano B. Development of microglia in the postnatal rat hippocampus. *Hippocampus.* 1998;8:458-474.
- Damani MR, Zhao L, Fontainhas AM, Amaral J, Fariss RN, Wong WT. Age-related alterations in the dynamic behavior of microglia. *Aging Cell.* 2011;10(2):263-276.
- Dawson DA, Martin D, Hallenbeck JM. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha reduces focal cerebral ischemic injury in the spontaneously hypertensive rat. *Neurosci Lett.* 1996;218:41-44.
- Dechant G, Barde YA. The neurotrophin receptor p75(NTR): novel functions and implications for diseases of the nervous system. *Nat Neurosci.* 2002;5:1131-1136.

- Deinhardt K, Chao MV. Shaping neurons: Long and short range effects of mature and proBDNF signalling upon neuronal structure. *Neuropharmacology*. 2014;76:603-609.
- Del Rio-Hortega P. Microglia. In: *Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System*, edited by Penfield W. New York: Hoeber, 1932, p. 482-534.
- Dexter DT, Carter CJ, Wells FR, Javoy-Agid F, Agid Y, Lees A, Jenner P, Marsden CD. Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 1989;52(2):381-389.
- Dhitavat S, Ortiz D, Shea TB, Rivera ER. Acetyl-L-carnitine protects against amyloid-beta neurotoxicity: roles of oxidative buffering and ATP levels. *Neurochem Res*. 2002;27(6):501-505.
- Di Cesare Mannelli L, Ghelardini C, Calvani M, Nicolai R, Mosconi L, Vivoli E, Pacini A, Bartolini A. Protective effect of acetyl-L-carnitine on the apoptotic pathway of peripheral neuropathy. *Eur J Neurosci*. 2007;26(4):820-827.
- Di Cesare ML, Vivoli E, Salvicchi A, Schiavone N, Koverech A, Messano M, Nicolai R, Benatti P, Bartolini A, Ghelardini C. Antidepressant-like effect of artemin in mice: a mechanism for acetyl-L-carnitine activity on depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;218(2):347-356.
- Di Santo E, Sironi M, Pozzi P, Gnocchi P, Isetta AM, Delvaux A, Goldman M, Marchant A, Ghezzi P. Interleukin-10 inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor and interleukin-1 beta production in the brain without affecting the activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Neuroimmunomodulation*. 1995;2(3):149-154.
- Diem R, Hobom M, Grötsch P, Kramer B, Bähr M. Interleukin-1 beta protects neurons via the interleukin-1 (IL-1) receptor-mediated Akt pathway and by IL-1 receptor-independent decrease of transmembrane currents *in vivo*. *Mol Cell Neurosci*. 2003;22(4):487-500.
- Dolezal V, Tucek S. Utilization of citrate, acetylcarnitine, acetate, pyruvate and glucose for the synthesis of acetylcholine in rat brain slices. *J Neurochem*. 1981;36(4):1323-1330.
- Doorduyn J, de Vries EF, Willemsen AT, de Groot JC, Dierckx RA, Klein HC. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med*. 2009;50(11):1801-1807.
- D'Sa C, Duman RS. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord*. 2002;4:183-94.
- Dugich-Djordjevic MM, Peterson C, Isono F, Widmer HR, Denton TL, Bennett GL, Hefti F. Immunohistochemical visualization of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Eur J Neurosci*. 1995;7(9):1831-1839.

- Durany N, Michel T, Kurt J, Cruz-Sanchez FF, Cervas-Navarro J, Riederer P. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 levels in Alzheimer's disease brains. *Int J Dev Neurosci.* 2000;18:807-813.
- Eaton MJ, Whittmore SR. Autocrine BDNF secretion enhances the survival and serotonergic differentiation of raphe neuronal precursor cells grafted into the adult rat CNS. *Exp. Neurol.* 1996;140:105-114.
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003;112(2):257-269.
- Eide FF, Vining ER, Eide BL, Zang K, Wang XY, Reichardt LF. Naturally occurring truncated trkB receptors have dominant inhibitory effects on brain-derived neurotrophic factor signaling. *J Neurosci.* 1996;16(10):3123-3129.
- Ekdahl CT, Claassen JH, Bonde S, Kokaia Z, Lindvall O. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100(23):13632-13637.
- Elkabes S, DiCicco-Bloom EM, Black IB. Brain microglia/macrophages Express neurotrophins that selectively regulate microglial proliferation and function. *J Neurosci.* 1996;16:2508-2521.
- Erickson MA, Banks WA. Cytokine and chemokine responses in serum and brain after single and repeated injections of lipopolysaccharide: multiplex quantification with path analysis. *Brain Behav Immun.* 2011;25(8):1637-1648.
- Ernfors P, Lee KF, Jaenisch R. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. *Nature.* 1994;368:147-150.
- Fan L, Young PR, Barone FC, Feuerstein GZ, Smith DH, McIntosh TK. Experimental brain injury induces expression of interleukin-1 beta mRNA in the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 1995;30(1):125-130.
- Faria MC, Gonçalves GS, Rocha NP, Moraes EN, Bicalho MA, Gualberto Cintra MT, Jardim de Paula J, José Ravic de Miranda LF, Clayton de Souza Ferreira A, Teixeira AL, Gomes KB, Carvalho Md, Sousa LP. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res.* 2014;53:166-172.
- Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Modulation of inflammation in brain: a matter of fat. *J Neurochem.* 2007;101(3):577-599.
- Ferrante RJ, Browne SE, Shinobu LA, Bowling AC, Baik MJ, MacGarvey U, Kowall NW, Brown RH Jr, Beal MF. Evidence of increased oxidative damage in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem.* 1997;69(5):2064-2074.

- Fiers W. Tumor necrosis factor. Characterization at the molecular, cellular and *in vivo* level. FEBS Letts. 1991;285:199-212.
- Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. J Exp Med. 1989;170(6):2081-2095.
- Fisher M, Levine PH, Weiner BH, Vaudreuil CH, Natale A, Johnson MH, Hoogasian JJ. Monocyte and polymorphonuclear leukocyte toxic oxygen metabolite production in multiple sclerosis. Inflammation. 1988;12(2):123-131.
- Fiske BK, Brunjes PC. Microglial activation in the developing rat olfactory bulb. Neuroscience. 2000;96(4):807-815.
- Floden AM, Li S, Combs CK. Beta-amyloid-stimulated microglia induce neuron death via synergistic stimulation of tumor necrosis factor alpha and NMDA receptors. J Neurosci. 2005;25(10):2566-2575.
- Foreman PJ, Perez-Polo JR, Angelucci L, Ramacci MT, Tagliatalata G. Effects of acetyl-L-carnitine treatment and stress exposure on the nerve growth factor receptor [p75 NGFR] mRNA level in the central nervous system of aged rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1995;19:117-133.
- Forloni G, Angeretti N, Smiroldo S. Neuroprotective activity of acetyl-L-carnitine: studies *in vitro*. J Neurosci Res. 1994;37(1):92-96.
- Frackowiak J, Wisniewski HM, Wegiel J, Merz GS, Iqbal K, Wang KC. Ultrastructure of the microglia that phagocytose amyloid and the microglia that produce beta-amyloid fibrils. Acta Neuropathol. 1992;84(3):225-233.
- Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. Lab Invest. 1982;47(5):412-426.
- Frei K, Siepl C, Groscurth P, Bodmer S, Schwerdel C, Fontana A. Antigen presentation and tumor cytotoxicity by interferon-gamma-treated microglial cells. Eur J Immunol. 1987;17(9):1271-1278.
- Frisen J, Verge VM, Fried K, Risling M, Persson H, Trotter J, Hökfelt T, Lindholm D. Characterization of glial trkB receptors: differential response to injury in the central and peripheral nervous systems. Proc Natl Acad Sci. 1993;90(11):4971-75.
- Frota ER, Rodrigues DH, Donadi EA, Brum DG, Maciel DR, Teixeira AL. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) after multiple sclerosis relapse. Neurosci Lett. 2009;460(2):130-132.
- Fryer RH, Kaplan DR, Kromer LF. Truncated trkB receptors on nonneuronal cells inhibit BDNF-induced neurite outgrowth *in vitro*. Exp Neurol. 1997;148(2):616-627.

- Gabellec MM, Griffais R, Fillion G, Haour F. Expression of interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta and interleukin 1 receptor antagonist mRNA in mouse brain: regulation by bacterial lipopolysaccharide (LPS) treatment. *Brain Res Mol Brain Res.* 1995;31(1-2):122-130.
- Gao HM, Liu B, Zhang W, Hong JS. Critical role of microglial NADPH oxidase-derived free radicals in the *in vitro* MPTP model of Parkinson's disease. *Faseb J.* 2003;17:1954-1956.
- Gatti S, Bartfai T. Induction of tumor necrosis factor-alpha mRNA in the brain after peripheral endotoxin treatment: comparison with interleukin-1 family and interleukin-6. *Brain Res.* 1993;624:291-294.
- Gharami K, Xie Y, An JJ, Tonegawa S, Xu B. Brain-derived neurotrophic factor over-expression in the forebrain ameliorates Huntington's disease phenotypes in mice. *J Neurochem.* 2008;105(2):369-379.
- Gibbs RB. Treatment with estrogen and progesterone affects relative levels of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in different regions of the adult rat brain. *Brain Res.* 1999;844:20-27.
- Gielen A, Khademi M, Muhallab S, Olsson T, Piehl F. Increased brain derived neurotrophic factor expression in white blood cells of relapsing- remitting multiple sclerosis patients. *Scand J Immunol.* 2003;57(5):493-497.
- Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, Mehler MF, Conway SJ, Ng LG, Stanley ER, Samokhvalov IM, Merad M. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science.* 2010;330(6005):841-845.
- Goeddel DV, Aggarwal BB, Gray PW, Leung DW, Nedwin GE, Palladino MA, Patton JS, Pennica D, Shepard HM, Sugarman BJ, et al. Tumor necrosis factors: gene structure and biological activities. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1986;51(Pt 1):597-609.
- Golan H, Levav T, Mendelsohn A, Huleihel M. Involvement of tumor necrosis factor alpha in hippocampal development and function. *Cereb Cortex.* 2004;14(1):97-105.
- Gomes-Leal W. Microglial physiopathology: how to explain the dual role of microglia after acute neural disorders? *Brain Behav.* 2012;2(3):345-356.
- Goo MJ, Choi SM, Kim SH, Ahn BO. Protective effects of acetyl-L-carnitine on neurodegenerative changes in chronic cerebral ischemia models and learning-memory impairment in aged rats. *Arch Pharm Res.* 2012;35(1):145-154.

- Goss JR, Taffe KM, Kochanek PM, DeKosky ST. The antioxidant enzymes glutathione peroxidase and catalase increase following traumatic brain injury in the rat. *Exp Neurol*. 1997;146(1):291-294.
- Gray E, Kemp K, Hares K, Redondo J, Rice C, Scolding N, Wilkins A. Increased microglial catalase activity in multiple sclerosis grey matter. *Brain Res*. 2014;1559:55-64.
- Grimaldi LM, Martino GV, Franciotta DM, Brustia R, Castagna A, Pristerà R, Lazzarin A. Elevated alpha-tumor necrosis factor levels in spinal fluid from HIV-1-infected patients with central nervous system involvement. *Ann Neurol*. 1991;29(1):21-25.
- Gruss HJ, Dower SK. The TNF ligand superfamily and its relevance for human diseases. *Cytokines Mol Ther*. 1995;1(2):75-105.
- Guan Z, Fang J. Peripheral immune activation by lipopolysaccharide decreases neurotrophins in the cortex and hippocampus in rats. *Brain Behav Immun*. 2006;20(1):64-71.
- Gubba EM, Fawcett JW, Herbert J. The effects of corticosterone and dehydroepiandrosterone on neurotrophic factor mRNA expression in primary hippocampal and astrocyte cultures. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004;127(1-2):48-59.
- Guichardant M, Valette-Talbi L, Cavadini C, Crozier G, Berger M. Malondialdehyde measurement in urine. *J Chromatogr B Biomed Appl*. 1994;655(1):112-116.
- Haapasalo A, Sipola I, Larsson K, Akerman KE, Stoilov P, Stamm S, Wong G, Catren E. Regulation of TRKB surface expression by brain-derived neurotrophic factor and truncated TRKB isoforms. *J Biol Chem*. 2002;277(45):43160-43167.
- Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem*. 1992;59(5):1609-1623.
- Hansson AC, Sommer W, Rimondini R, Andbjør B, Strömberg I, Fuxe K. c-fos reduces corticosterone-mediated effects on neurotrophic factor expression in the rat hippocampal CA1 region. *J Neurosci*. 2003;23(14):6013-6022.
- Hartmann M, Heumann R, Lessmann V. Synaptic secretion of BDNF after high-frequency stimulation of glutamatergic synapses. *EMBO J*. 2001;20:5887-5897.
- Heath D, Schmidt MB, Duman RS. Future Antidepressant Targets: Neurotrophic Factors and Related Signaling Cascades. *Drug Discov Today Ther Strateg*. 2008;5(3):151-156.
- Hess DC, Abe T, Hill WD, Studdard AM, Carothers J, Masuya M, Fleming PA, Drake CJ, Ogawa M. Hematopoietic origin of microglial and perivascular cells in brain. *Exp Neurol*. 2004;186(2):134-144.

- Heyen JR, Ye S, Finck BN, Johnson RW. Interleukin (IL)-10 inhibits IL-6 production in microglia by preventing activation of NF-kappaB. *Brain Res Mol Brain Res.* 2000;77(1):138-147.
- Hickey WF, Kimura H. Perivascular microglial cells of the CNS are bone marrow-derived and present antigen *in vivo*. *Science.* 1988;239(4837):290-292.
- Higgins GA, Olschowka JA. Induction of interleukin-1 beta mRNA in adult rat brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 1991;9(1-2):143-148.
- Hillhouse EW, Mosley K. Peripheral endotoxin induces hypothalamic immunoreactive interleukin-1 beta in the rat. *Br J Pharmacol.* 1993;109(2):289-290.
- Hirsch EC. Why are nigral catecholaminergic neurons more vulnerable than other cells in Parkinson's disease? *Ann Neurol.* 1992;32 Suppl:S88-93.
- Hock C, Heese K, Müller-Spahn F, Huber P, Riesen W, Nitsch RM, Otten U. Increased cerebrospinal fluid levels of neurotrophin 3 (NT-3) in elderly patients with major depression. *Mol Psychiatry.* 2000;5(5):510-513.
- Hofer M, Pagliusu SR, Hohn A, Leibrock J, Barok YA. Regional distribution of brain derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J.* 1990;9(8):2459-2464.
- Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H. The neuroprotective effect of inflammation: Implications for the therapy of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2000;107(2):161-166.
- Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H. The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2006;27:1-7.
- Hohlfeld R. Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: relevance for repair strategies in multiple sclerosis? *J Neurol Sci.* 2008;265(1-2):93-96.
- Holsinger RM, Schnarr J, Henry P, Castelo VT, Fahnstock M. Quantitation of BDNF mRNA in human parietal cortex by competitive reverse transcription-polymerase chain reaction: decreased levels in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res.* 2000;76(2):347-354.
- Honea RA, Cruchaga C, Perea RD, Saykin AJ, Burns JM, Weinberger DR, Goate AM. Characterizing the Role of Brain Derived Neurotrophic Factor Genetic Variation in Alzheimer's Disease Neurodegeneration. *PLoS One.* 2013;8(9):e76001.
- Horch HW. Local effects of BDNF on dendritic growth. *Rev Neurosci.* 2004;15:117-129.

- Hota KB, Hota SK, Chaurasia OP, Singh SB. Acetyl-L-carnitine-mediated neuroprotection during hypoxia is attributed to ERK1/2-Nrf2-regulated mitochondrial biosynthesis. *Hippocampus*. 2012;22(4):723-736.
- Howells DW, Porritt M, Wong JY, Batchelor PE, Kalnins R, Hughes AJ, Donan GA. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's diseases substantia nigra. *Exp Neurol*. 2000;166(1):127-135.
- Hua Y, Wu J, Keep RF, Nakamura T, Hoff JT, Xi G. Tumor necrosis factor-alpha increases in the brain after intracerebral hemorrhage and thrombin stimulation. *Neurosurgery*. 2006;58(3):542-550.
- Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677-736.
- Hulshof S, Montagne L, De Groot CJ, Van Der Valk P. Cellular localization and expression patterns of interleukin-10, interleukin-4, and their receptors in multiple sclerosis lesions. *Glia*. 2002;38(1):24-35.
- Huntley GW, Benson DL, Jones EG, Isackson PJ. Developmental expression of brain derived neurotrophic factor mRNA by neurons of fetal and adult monkey prefrontal cortex. *Brain Res Dev Brain Res*. 1992;70(1):53-63.
- Ihara Y, Nobukuni K, Takata H, Hayabara T. Oxidative stress and metal content in blood and cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients with and without a Cu, Zn-superoxide dismutase mutation. *Neurol Res*. 2005;27(1):105-108.
- Imai Y, Ibata I, Ito D, Ohsawa K, Kohsaka S. A novel gene *iba1* in the major histocompatibility complex class III region encoding an EF hand protein expressed in a monocytic lineage. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;224(3):855-862.
- Imam SZ, Ali SF. Selenium, an antioxidant, attenuates methamphetamine-induced dopaminergic toxicity and peroxynitrite generation. *Brain Res*. 2000;855(1):186-191.
- Inano A, Sai Y, Nikaido H, Hasimoto N, Asano M, Tsuji A, Tamai I. Acetyl-L-carnitine permeability across the blood-brain barrier and involvement of carnitine transporter OCTN2. *Biopharm Drug Dispos*. 2003;24(8):357-365.
- Isackson PJ, Towner MD, Huntsman MM. Comparison of mammalian, chicken and xenopus brain-derived neurotrophic factor coding sequences. *FEBS Lett*. 1991;285:260-264.
- Ishii T, Shimpo Y, Matsuoka Y, Kinoshita K. Anti-apoptotic effect of acetyl-l-carnitine and l-carnitine in primary cultured neurons. *Jpn J Pharmacol*. 2000;8(2):119-124.

- Ishizuka K, Kimura T, Igata-yi R, Katsuragi S, Takamatsu J, Miyakawa T. Identification of monocyte chemoattractant protein-1 in senile plaques and reactive microglia of Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;51(3):135-138.
- Izuo N, Nojiri H, Uchiyama S, Noda Y, Kawakami S, Kojima S, Sasaki T, Shirasawa T, Shimizu T. Brain-Specific Superoxide Dismutase 2 Deficiency Causes Perinatal Death with Spongiform Encephalopathy in Mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:238914.
- Jakobs BS, Wanders RJ. Fatty acid beta-oxidation in peroxisomes and mitochondria: the first, unequivocal evidence for the involvement of carnitine in shuttling propionyl-CoA from peroxisomes to mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;213(3):1035-1041.
- Jeon SJ, Rhee SY, Seo JE, Bak HR, Lee SH, Ryu JH, Cheong JH, Shin CY, Kim GH, Lee YS, Ko KH. Oroxylin A increases BDNF production by activation of MAPK-CREB pathway in rat primary cortical neuronal culture. *Neurosci Res*. 2011;69(3):214-222.
- Jeong HK, Jou I, Joe EH. Systemic LPS administration induces brain inflammation but not dopaminergic neuronal death in the substantia nigra. *Exp Mol Med*. 2010;42(12):823-832.
- Jiao J, Xue B, Zhang L, Gong Y, Li K, Wang H, Jing L, Xie J, Wang X. Triptolide inhibits amyloid-beta1-42-induced TNF-alpha and IL-1beta production in cultured rat microglia. *J Neuroimmunol*. 2008;205(1-2):32-36.
- Jiménez-Jiménez FJ, de Bustos F, Molina JA, de Andrés C, Gasalla T, Ortí-Pareja M, Zurdo M, Porta J, Castellano-Millán F, Arenas J, Enríquez de Salamanca R. Cerebrospinal fluid levels of alpha-tocopherol in patients with multiple sclerosis. *Neurosci Lett*. 1998;249(1):65-67.
- Jinno S, Fleischer F, Eckel S, Schmidt V, Kosaka T. Spatial arrangement of microglia in the mouse hippocampus: a stereological study in comparison with astrocytes. *Glia*. 2007;55(13):1334-1347.
- Jones KR, Farinas I, Backus C, Reichardt LF. Targeted disruption of the BDNF gene perturbs brain and sensory neuron development but not motor neuron development. *Cell*. 1994;76:989-999.
- Kalaria RN, Harik SI. Carnitine acetyltransferase activity in the human brain and its microvessels is decreased in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1992;32(4):583-586.
- Kalla R, Liu Z, Xu S, Koppius A, Imai Y, Kloss CU, Kohsaka S, Gschwendtner A, Möller JC, Werner A, Raivich G. Microglia and the early phase of immune

- surveillance in the axotomized facial motor nucleus: impaired microglial activation and lymphocyte recruitment but no effect on neuronal survival or axonal regeneration in macrophage-colony stimulating factor-deficient mice. *J Comp Neurol.* 2001;436(2):182-201.
- Karalija A, Novikova LN, Kingham PJ, Wiberg M, Novikov LN. Neuroprotective effects of N-acetyl-cysteine and acetyl-L-carnitine after spinal cord injury in adult rats. *PLoS One.* 2012;7(7):e41086.
- Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry.* 2005;57:1068-1072.
- Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 2002;109:143-148.
- Kaur J, Sharma D, Singh R. Acetyl-L-carnitine enhances Na(+), K(+)-ATPase glutathione-S-transferase and multiple unit activity and reduces lipid peroxidation and lipofuscin concentration in aged rat brain regions. *Neurosci Lett.* 2001;301(1):1-4.
- Kellner Y, Gödecke N, Dierkes T, Thieme N, Zagrebelsky M, Korte M. The BDNF effects on dendritic spines of mature hippocampal neurons depend on neuronal activity. *Front Synaptic Neurosci.* 2014;6:5.
- Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Leal VV, Misgeld T, Klinkert WE, Kolbeck R, Hoppe E, Oropeza-Wekerle RL, Bartke I, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H, Hohfeld R. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor *in vitro* and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med.* 1999;189(5):865-870.
- Kheir-Eldin AA, Motawi TK, Gad MZ, Abd-ElGawad HM. Protective effect of vitamin E, beta-carotene and N-acetylcysteine from the brain oxidative stress induced in rats by lipopolysaccharide. *Int J Biochem Cell Biol.* 2001;33(5):475-482.
- Kiaei M, Petri S, Kipiani K, Gardian G, Choi DK, Chen J, Calingasan NY, Schafer P, Muller GW, Stewart C, Hensley K, Beal MF. Thalidomide and lenalidomide extend survival in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci.* 2006;26(9):2467-2473.
- Kido Y, Tamai I, Ohnari A, Sai Y, Kagami T, Nezu J, Nikaido H, Hashimoto N, Asano M, Tsuji A. Functional relevance of carnitine transporter OCTN2 to brain distribution of L-carnitine and acetyl-L-carnitine across the blood-brain barrier. *J Neurochem.* 2001;79(5):959-969.

- Kienzle Hagen ME, Pederzoli CD, Sgaravatti AM, Bridi R, Wajner M, Wannmacher CM, Wyse AT, Dutra-Filho CS. Experimental hyperphenylalaninemia provokes oxidative stress in rat brain. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1586(3):344-352.
- Kimura S, Amemiya, F. Brain and liver pathology in a patient with carnitine deficiency. *Brain Dev*. 1990;12(4):436-439.
- Kinouchi H, Epstein CJ, Mizui T, Carlson E, Chen SF, Chan PH. Attenuation of focal cerebral ischemic injury in transgenic mice overexpressing CuZn superoxide dismutase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(24):11158-11162.
- Kish SJ, Morito C, Hornykiewicz O. Glutathione peroxidase activity in Parkinson's disease brain. *Neurosci Lett*. 1985;58(3):343-346.
- Kish SJ, Morito CL, Hornykiewicz O. Brain glutathione peroxidase in neurodegenerative disorders. *Neurochem Pathol*. 1986;4(1):23-28.
- Kitamura T, Miyake T, Fujita S. Genesis of resting microglia in the gray matter of mouse hippocampus. *J Comp Neurol*. 1984;226(3):421-433.
- Kiyota T, Ingraham KL, Swan RJ, Jacobsen MT, Andrews SJ, Ikezu T. AAV serotype 2/1-mediated gene delivery of anti-inflammatory interleukin-10 enhances neurogenesis and cognitive function in APP+PS1 mice. *Gene Ther*. 2012;19(7):724-733.
- Knipper M, Da Penha BM, Blochl A, Breer H, Thoenen H, Lindholm D. Positive feedback between acetylcholine and the neurotrophins nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci*. 1994;6:668-671.
- Knobloch SM, Faden AI. Interleukin-10 improves outcome and alters proinflammatory cytokine expression after experimental traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 1998;153(1):143-151.
- Knoch ME, Hartnett KA, Hara H, Kandler K, Aizenman E. Microglia induce neurotoxicity via intraneuronal Zn(2+) release and a K(+) current surge. *Glia*. 2008;56(1):89-96.
- Kobayashi NR, Fan DP, Giehl KM, Bedard AM, Wiegand SJ, Tetzlaff W. BDNF and NT-4/5 prevent atrophy of rat rubrospinal neurons after cervical axotomy, stimulate GAP-43 and Ta1-tubulin mRNA expression, and promote axonal regeneration. *J Neurosci*. 1997;17:9583-9595.
- Koch M, Mostert J, Arutjunyan AV, Stepanov M, Teelken A, Heersema D, De Keyser J. Plasma lipid peroxidation and progression of disability in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14(5):529-533.

- Kocsis K, Knapp L, Gellért L, Oláh G, Kis Z, Takakuwa H, Iwamori N, Ono E, Toldi J, Farkas T. Acetyl-L-carnitine normalizes the impaired long-term potentiation and spine density in a rat model of global ischemia. *Neuroscience*. 2014;269:265-272.
- Kocsis K, Knapp L, Mészáros J, Kis Z, Farkas T, Vécsei L, Toldi J. Acetyl-L-carnitine and oxaloacetate in post-treatment against LTP impairment in a rat ischemia model. An *in vitro* electrophysiological study. *J Neural Transm*. 2015;122(6):867-872.
- Koizumi S, Shigemoto-Mogami Y, Nasu-Tada K, Shinozaki Y, Ohsawa K, Tsuda M, Joshi BV, Jacobson KA, Kohsaka S, Inoue K. UDP acting at P2Y6 receptors is a mediator of microglial phagocytosis. *Nature*. 2007;446(7139):1091-1095.
- Kondo T, Reaume AG, Huang TT, Carlson E, Murakami K, Chen SF, Hoffman EK, Scott RW, Epstein CJ, Chan PH. Reduction of CuZn-superoxide dismutase activity exacerbates neuronal cell injury and edema formation after transient focal cerebral ischemia. *J Neurosci*. 1997;17(11):4180-4189.
- Kotan Z, Sarandöl A, Eker SS, Akkaya C. Depresyon, Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler. *Psikiyatri Güncel Yaklaşımlar*. 2009;1:22-35.
- Krabbe G, Matyash V, Pannasch U, Mamer L, Boddeke HW, Kettenmann H. Activation of serotonin receptors promotes microglial injury-induced motility but attenuates phagocytic activity. *Brain Behav Immun*. 2012;26(3):419-428.
- Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, Fischer CP, Lindegaard B, Petersen AM, Taudorf S, Secher NH, Pilegaard H, Bruunsgaard H, Pedersen BK. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(2):431-438.
- Kremlev SG, Palmer C. Interleukin-10 inhibits endotoxin-induced pro-inflammatory cytokines in microglial cell cultures. *J Neuroimmunol*. 2005;162(1-2):71-80.
- Krueger JM, Fang J, Taishi P, Chen Z, Kushikata T, Gardi J. Sleep. A physiologic role for IL-1 beta and TNF-alpha. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;856:148-159.
- Kuhn SA, van Landeghem FK, Zacharias R, Färber K, Rappert A, Pavlovic S, Hoffmann A, Nolte C, Kettenmann H. Microglia express GABA(B) receptors to modulate interleukin release. *Mol Cell Neurosci*. 2004;25(2):312-322.
- Langemann H, Kabiersch A, Newcombe J. Measurement of low-molecular-weight antioxidants, uric acid, tyrosine and tryptophan in plaques and white matter from patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 1992;32(5):248-252.
- Lapchak PA, Araujo DM, Hefti F. Systemic interleukin-1 beta decreases brain-derived neurotrophic factor messenger RNA expression in the rat hippocampal formation. *Neuroscience*. 1993b;53(2):297-301.

- Laske C, Stransky E, Leyhe T, Eschweiler GW, Maetzler W, Wittorf A, Soekadar S, Richartz E, Koehler N, Bartels M, Buchkremer G, Schott K. BDNF serum and CSF concentrations in Alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus and healthy controls. *J Psychiatr Res.* 2007;41(5):387-394.
- Laske C, Stransky E, Leyhe T, Eschweiler GW, Schott K, Langer H, Gawaz M. Decreased brain-derived neurotrophic factor (BDNF)- and β -thromboglobulin (β -TG)- blood levels in Alzheimer's disease. *Thromb Haemost.* 2006;96(1):102-103.
- Lawson LJ, Perry VH, Dri P, Gordon S. Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience.* 1990;39(1):151-170.
- Lechan RM, Toni R, Clark BD, Cannon JG, Shaw AR, Dinarello CA, Reichlin S. Immunoreactive interleukin-1 beta localization in the rat forebrain. *Brain Res.* 1990;514(1):135-140.
- Ledeboer A, Binnekade R, Brevé JJ, Bol JG, Tilders FJ, Van Dam AM. Site-specific modulation of LPS-induced fever and interleukin-1 beta expression in rats by interleukin-10. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002a;282(6):R1762-1772.
- Ledeboer A, Brevé JJ, Wierinckx A, van der Jagt S, Bristow AF, Leysen JE, Tilders FJ, Van Dam AM. Expression and regulation of interleukin-10 and interleukin-10 receptor in rat astroglial and microglial cells. *Eur J Neurosci.* 2002b;16(7):1175-1185.
- Lee FS, Chao MV. Activation of Trk neurotrophin receptors in the absence of neurotrophins. *Proc Natl Acad Sci.* 2001;98(6):3555-3560.
- Lee YB, Nagai A, Kim SU. Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. *J Neurosci Res.* 2002;69(1):94-103.
- Lehnardt S, Massillon L, Follett P, Jensen FE, Ratan R, Rosenberg PA, Volpe JJ, Vartanian T. Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(14):8514-8519.
- Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A, Hofer M, Hengerer B, Masiakowski P, Thoenen H, Barde YA. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature.* 1989;341(6238):149-152.
- Leon LR, Kozak W, Rudolph K, Kluger MJ. An antipyretic role for interleukin-10 in LPS fever in mice. *Am J Physiol.* 1999;276(1 Pt 2):R81-89.
- Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol.* 2003;69(5):341-374.

- Levesque S, Wilson B, Gregoria V, Thorpe LB, Dallas S, Polikov VS, Hong JS, Block ML. Reactive microgliosis: extracellular micro-calpain and microglia-mediated dopaminergic neurotoxicity. *Brain*. 2010;133(Pt 3):808-821.
- Lewin GR, Barde YA. Physiology of neurotrophins. *Annu Rev Neurosci*. 1996;19:289-317.
- Lewis KE, Rasmussen AL, Bennett W, King A, West AK, Chung RS, Chuah MI. Microglia and motor neurons during disease progression in the SOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis: changes in arginase1 and inducible nitric oxide synthase. *J Neuroinflammation*. 2014;11:55.
- Li J, Baud O, Vartanian T, Volpe JJ, Rosenberg PA. Peroxynitrite generated by inducible nitric oxide synthase and NADPH oxidase mediates microglial toxicity to oligodendrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:9936-9941.
- Liang J, Takeuchi H, Jin S, Noda M, Li H, Doi Y, Kawanokuchi J, Sonobe Y, Mizuno T, Suzumura A. Glutamate induces neurotrophic factor production from microglia via protein kinase C pathway. *Brain Res*. 2010;1322:8-23.
- Licinio J, Wong ML. Pathways and mechanisms for cytokine signaling of the central nervous system. *J Clin Invest*. 1997;100(12):2941-2947.
- Lin RF, Lin TS, Tilton RG, Cross AH. Nitric oxide localized to spinal cords of mice with experimental allergic encephalomyelitis: an electron paramagnetic resonance study. *J Exp Med*. 1993;178(2):643-648.
- Lindholm D, Castrén E, Berzaghi M, Blöchl A, Thoenen H. Activity-dependent and hormonal regulation of neurotrophin mRNA levels in the brain implications for neuronal plasticity. *J Neurobiol*. 1994;25(11):1362-1372.
- Lindsay RM, Altar CA, Cedarbaum JM, Hyman C. The therapeutic potential of neurotrophic factors in the treatment of Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 1993;124(1):103-118.
- Ling EA, Wong WC. The origin and nature of ramified and amoeboid microglia: a historical review and current concepts. *Glia*. 1993;7(1):9-18.
- Liu D, Wen J, Liu J, Li L. The roles of free radicals in amyotrophic lateral sclerosis: reactive oxygen species and elevated oxidation of protein, DNA, and membrane phospholipids. *FASEB J*. 1999;13(15):2318-2328.
- Liu J, Head E, Kuratsune H, Cotman CW, Ames BN. Comparison of the effects of L-carnitine and acetyl-L-carnitine on carnitine levels, ambulatory activity, and oxidative stress biomarkers in the brain of old rats. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1033:117-131.

- Lodge PA, Sriram S. Regulation of microglial activation by TGF-beta, IL-10, and CSF-1. *J Leukoc Biol.* 1996;60(4):502-508.
- Lommatzsch M, Braun A, Mannsfeldt A, Botchkarev VA, Botchkareva NV, Paus R, Fischer A, Lewin GR, Renz H. Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived Neurotrophic functions. *Am J Pathol.* 1999;155:1183-1193.
- Lommatzsch M, Niewerth A, Klotz J, Schulte-Herbruggen O, Zingler C, Schuff-Werner P. Platelet and plasma BDNF in lower respiratory tract infections of the adult. *Respir Med.* 2007;101:1493-1499.
- Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging.* 2005;26(1):115-123.
- Lovell MA, Xie C, Markesbery WR. Acrolein is increased in Alzheimer's disease brain and is toxic to primary hippocampal cultures. *Neurobiol Aging.* 2001;22(2):187-194.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193(1):265-275.
- Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem.* 2003;10(2):86-98.
- Luikart BW, Nef S, Shipman T, Parada LF. *In vivo* role of truncated trkb receptors during sensory ganglion neurogenesis. *Neuroscience.* 2003;117(4):847-858.
- Lüesse HG, Roskoden T, Linke R, Otten U, Heese K, Schwegler H. Modulation of mRNA expression of the neurotrophins of the nerve growth factor family and their receptors in the septum and hippocampus after transient postnatal thyroxine treatment. *Exp Brain Res.* 1998;119:1-8.
- Lynch AM, Lynch MA. The age-related increase in IL-1 type I receptor in rat hippocampus is coupled with an increase in caspase-3 activation. *Eur J Neurosci.* 2002;15(11):1779-1788.
- Lynch G, Kramar EA, Rex CS, Jia Y, Chappas D, Gall CM, Simmons DA. Brain-derived neurotrophic factor restores synaptic plasticity in a knock-in mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci.* 2007;27(16):4424-4434.
- Magni P, Ruscica M, Dozio E, Rizzi E, Beretta G, Maffei FR. Parthenolide inhibits the LPS-induced secretion of IL-6 and TNF- α and NF- κ B nuclear translocation in BV-2 microglia. *Phytother Res.* 2012;26(9):1405-1409.
- Mai L, Jope RS, Li X. BDNF-mediated signal transduction is modulated by GSK3beta and mood stabilizing agents. *J Neurochem.* 2002;82(1):75-83.

- Maisonpierre PC, Belluscio L, Friedman B, Alderson RF, Wiegand SJ, Furth ME. NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron*. 1990;5(4):501-509.
- Makar TK, Trisler D, Sura KT, Sultana S, Patel N, Bever CT. Brain derived neurotrophic factor treatment reduces inflammation and apoptosis in experimental allergic encephalomyelitis. *J Neurol Sci*. 2008;270(1-2):70-76.
- Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA, Altar CA. Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J Neurosci*. 1995;15(12):7929-7939.
- Mandal PK, Tripathi M, Sugunan S. Brain oxidative stress: detection and mapping of anti-oxidant marker 'Glutathione' in different brain regions of healthy male/female, MCI and Alzheimer patients using non-invasive magnetic resonance spectroscopy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;417(1):43-48.
- Manfridi A, Forloni GL, Arrigoni-Martelli E, Mancina M. Culture of dorsal root ganglion neurons from aged rats: effects of acetyl-L-carnitine and NGF. *Int J Dev Neurosci*. 1992;10(4):321-329.
- Manni L, Rocco ML, Bianchi, Soligo, Guaragna M, Barbaro and Aloe L. Nerve growth factor: basic studies and possible therapeutic applications. *Growth Factors*. 2013;31(4):115-122.
- Mannion RJ, Costigan M, Decosterd I, Amaya F, Ma QP, Holstege JC, Ji RR, Acheson A, Lindsay RM, Wilkinson GA, Woolf CJ. Neurotrophins; peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus-induced inflammatory pain hypersensitivity. *Proc. Natl Acad Sci*. 1999;96(16):9385-9390.
- Mark RJ, Lovell MA, Markesbery WR, Uchida K, Mattson MP. A role for 4-hydroxynonenal, an aldehydic product of lipid peroxidation, in disruption of ion homeostasis and neuronal death induced by amyloid beta-peptide. *J Neurochem*. 1997;68(1):255-264.
- Markesbery WR, Lovell MA. Four-hydroxynonenal, a product of lipid peroxidation, is increased in the brain in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1998;19(1):33-36.
- Marklund SL. Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982;79(24):7634-7638.
- Mason RP, Casu M, Butler N, Breda C, Campesan S, Clapp J, Green EW, Dhulkhed D, Kyriacou CP, Giorgini F. Glutathione peroxidase activity is neuroprotective in models of Huntington's disease. *Nat Genet*. 2013;45(10):1249-1254.
- Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, Akerström T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ, Bruunsgaard H, Pedersen BK, Febbraio MA. Brain derived neurotrophic

- factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP activated protein kinase. *Diabetologia*. 2009;52:1409-1418.
- Matusevicius D, Navikas V, Söderström M, Xiao BG, Haglund M, Fredrikson S, Link H. Multiple sclerosis: the proinflammatory cytokines lymphotoxin-alpha and tumour necrosis factor-alpha are upregulated in cerebrospinal fluid mononuclear cells. *J Neuroimmunol*. 1996;66(1-2):115-123.
- McAllister AK, Lo DC, Katz LC. Neurotrophins regulate dendritic growth in developing visual cortex. *Neuron*. 1995;15(4):791-803.
- McCord JM, Fridovich I. The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions. I. Radicals generated by the interaction of sulfite, dimethyl sulfoxide, and oxygen. *J Biol Chem*. 1969;244(22):6056-6063.
- McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology*. 1988;38(8):1285-1291.
- McKay Hart A, Wiberg M, Terenghi G. Pharmacological enhancement of peripheral nerve regeneration in the rat by systemic acetyl-L-carnitine treatment. *Neurosci Lett*. 2002;334(3):181-185.
- McPherson CA, Kraft AD, Harry GJ. Injury-induced neurogenesis: consideration of resident microglia as supportive of neural progenitor cells. *Neurotox Res*. 2011;19:341-352.
- McTigue DM, Horner PJ, Stokes BT, Gage FH. Neurotrophin-3 and brain-derived neurotrophic factor induce oligodendrocyte proliferation and myelination of regenerating axons in the contused adult rat spinal cord. *J Neurosci*. 1998;18(14):5354-5365.
- Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem*. 1983;52:711-760.
- Meister A. Glutathione metabolism and its selective modification. *J Biol Chem*. 1988;263(33):17205-17208.
- Metz JR, Huising MO, Leon K, Verburg-van Kemenade BM, Flik G. Central and peripheral interleukin-1beta and interleukin-1 receptor I expression and their role in the acute stress response of common carp, *Cyprinus carpio* L. *J Endocrinol*. 2006;191(1):25-35.
- Minami M, Kuraishi Y, Yabuuchi K, Yamazaki A, Satoh M. Induction of interleukin-1 beta mRNA in rat brain after transient forebrain ischemia. *J Neurochem*. 1992;58(1):390-392.

- Mitchell K, Yang HY, Berk JD, Tran JH, Iadarola MJ. Monocyte chemoattractant protein-1 in the choroid plexus: a potential link between vascular pro-inflammatory mediators and the CNS during peripheral tissue inflammation. *Neuroscience*. 2009;158(2):885-895.
- Mitsumoto H, Ikeda K, Klinkosz B, Cedarbaum JM, Wong V, Lindsay RM. Arrest of motor neuron disease in wobbler mice cotreated with CNTF and BDNF. *Science*. 1994;265(5175):1107-1110.
- Mittelbronn M, Dietz K, Schluesener HJ, Meyermann R. Local distribution of microglia in the normal adult human central nervous system differs by up to one order of magnitude. *Acta Neuropathol*. 2001;101(3):249-255.
- Mogi M, Harada M, Riederer P, Narabayashi H, Fujita K, Nagatsu T. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. *Neurosci Lett*. 1994;165(1-2):208-210.
- Mogi M, Togari A, Kondo T, Mizuno Y, Komure O, Kuno S, Ichinose H, Nagatsu T. Brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 1999;270(1):45-48.
- Monograph. Acetyl-L-carnitine. *Altern Med Rev*. 2010;15(1):76-83.
- Montgomery SA, Thal LJ, Amrein R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18(2):61-71.
- Morzycki W, Sadowska J, Issekutz AC. Interleukin-1 and tumour necrosis factor alpha induced polymorphonuclear leukocyte-endothelial cell adhesion and transendothelial migration *in vitro*: the effect of apical versus basal monolayer stimulation. *Immunol Lett*. 1990;25(4):331-340.
- Mouton PR, Long JM, Lei DL, Howard V, Jucker M, Calhoun ME, Ingram DK. Age and gender effects on microglia and astrocyte numbers in brains of mice. *Brain Res*. 2002;956(1):30-35.
- Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S, Atwal JK, Morris SJ, Seidah NG, Murphy RA. Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. *J Biol Chem*. 2001;276(16):12660-12666.
- Mowla SJ, Pareek S, Farhadi HF, Petrecca K, Fawcett JP, Seidah NG, Morris SJ, Sossin WS, Murphy RA. Differential sorting of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in hippocampal neurons. *J Neurosci*. 1999;19(6):2069-2080.

- Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2001;63(1):71-124.
- Mythri RB, Venkateshappa C, Harish G, Mahadevan A, Muthane UB, Yasha TC, Srinivas Bharath MM, Shankar SK. Evaluation of markers of oxidative stress, antioxidant function and astrocytic proliferation in the striatum and frontal cortex of Parkinson's disease brains. *Neurochem Res.* 2011;36(8):1452-1463.
- Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G, Tsukada S, Schroeder BE, Shaked GM, Wang L, Blesch A, Kim A, Conner JM, Rockenstein E, Chao MV, Koo EH, Geschwind D, Masliah E, Chiba AA, Tuszynski MH. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2009;15(3):331-337.
- Naidoo R, Knapp ML. Studies of lipid peroxidation products in cerebrospinal fluid and serum in multiple sclerosis and other conditions. *Clin Chem.* 1992;38(12):2449-2254.
- Nakahashi T, Fujimura H, Altar CA, Li J, Kambayashi J, Tandon NN. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. *Febs Lett.* 2000;470:113-117.
- Nakajima K, Tohyama Y, Maeda S, Kohsaka S, Kurihara T. Neuronal regulation by which microglia enhance the production of neurotrophic factors for GABAergic, catecholaminergic, and cholinergic neurons. *Neurochem Int.* 2007;50(6):807-820.
- Nasca C, Xenos D, Barone Y, Caruso A, Scaccianoce S, Matrisciano F, Battaglia G, Mathé AA, Pittaluga A, Lionetto L, Simmaco M, Nicoletti F. L-acetylcarnitine causes rapid antidepressant effects through the epigenetic induction of mGlu2 receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(12):4804-4809.
- Nawa H, Carnahan J, Gail C. BDNF protein measured by a novel enzyme immunoassay in normal brain and after seizure: partial disagreement with mRNA levels. *Eur J Neurosci.* 1995;7(7):1527-1535.
- Nawashiro H, Tasaki K, Ruetzler CA, Hallenbeck JM. TNF- α pretreatment induces protective effects against focal cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997;17(5):483-490.
- Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman C. Exercise and brain neurotrophins. *Nature.* 1995;373(6510):109.
- Neher JJ, Neniskyte U, Zhao JW, Bal-Price A, Tolkovsky AM, Brown GC. Inhibition of microglial phagocytosis is sufficient to prevent inflammatory neuronal death. *J Immunol.* 2011;186:4973-4983.

- Nguyen KT, Deak T, Owens SM, Kohno T, Fleshner M, Watkins LR, Maier SF. Exposure to acute stress induces brain interleukin-1beta protein in the rat. *J Neurosci*. 1998;18(6):2239-2246.
- Nibuya M, Morinabu S, Duman S. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*. 1995;15(11):7539-7547.
- Nishio T, Sunohara N, Furukawa S. Neutrophin switching in spinal motoneurons of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroreport*. 1998;9(7):1661-1665.
- Nolan Y, Vereker E, Lynch AM, Lynch MA. Evidence that lipopolysaccharide-induced cell death is mediated by accumulation of reactive oxygen species and activation of p38 in rat cortex and hippocampus. *Exp Neurol*. 2003;184(2):794-804.
- O'Bryant SE, Hobson VL, Hall JR, Barber RC, Zhang S, Johnson L, Diaz-Arrastia R; Texas Alzheimer's Research Consortium. Serum brain-derived neurotrophic factor levels are specifically associated with memory performance among Alzheimer's disease cases. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(1):31-36.
- Okazawa H, Muarata M, Watanabe M, Kanazawa I. Dopaminergic stimulation up-regulates the *in vivo* expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the striatum. *FEBS Letters*. 1992;313(2):138-142.
- Olesen J, DiLuca, M. The Cost of Brain Diseases: A Burden or a Challenge? *Neuron*. 2014;82(6):1205-1208.
- Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B. [ve] CDBE2010 study group, European Brain Council: Jordanova A, Musayev A, Gustavsson A, et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2012;19(1):155-162.
- Ookawara T, Imazeki N, Matsubara O, Kizaki T, Oh-Ishi S, Nakao C, Sato Y, Ohno H. Tissue distribution of immunoreactive mouse extracellular superoxide dismutase. *Am J Physiol*. 1998;275(3 Pt 1):C840-847.
- Ozawa T, Yamada K, Ichitani Y. Hippocampal BDNF treatment facilitates consolidation of spatial memory in spontaneous place recognition in rats. *Behav Brain Res*. 2014;263:210-216.
- Pagani F, Paolicelli RC, Murana E, Cortese B, Di Angelantonio S, Zurolo E, Guiducci E, Ferreira TA, Garofalo S, Catalano M, D'Alessandro G, Porzia A, Peruzzi G, Mainiero F, Limatola C, Gross CT, Ragozzino D. Defective microglial development in the hippocampus of Cx3cr1 deficient mice. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:111.
- Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*. 1967;70(1):158-169.

- Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, Giustetto M, Alves Ferreira T, Guiducci E, Dumas L, Ragozzino D, Gross CT. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*. 2011;333(6048):1456-1458.
- Park KW, Lee HG, Jin BK, Lee YB. Interleukin-10 endogenously expressed in microglia prevents lipopolysaccharide-induced neurodegeneration in the rat cerebral cortex *in vivo*. *Exp Mol Med*. 2007;39(6):812-819.
- Parnetti L, Gaiti A, Mecocci P, Cadini D, Senin U. Pharmacokinetics of IV and oral acetyl-L-carnitine in a multiple dose regimen in patients with senile dementia of Alzheimer type. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42(1):89-93.
- Parra B, Hinton DR, Lin MT, Cua DJ, Stohlman SA. Kinetics of cytokine mRNA expression in the central nervous system following lethal and nonlethal coronavirus-induced acute encephalomyelitis. *Virology*. 1997;233(2):260-270.
- Pascale A, Milano S, Corsico N, Lucchi L, Battaini F, Martelli EA, Trabucchi M, Govoni S. Protein kinase C activation and anti-amnesic effect of acetyl-L-carnitine: *in vitro* and *in vivo* studies. *Eur J Pharmacol*. 1994;265(1-2):1-7.
- Patel SP, Sullivan PG, Lyttle TS, Rabchevsky AG. Acetyl-L-carnitine ameliorates mitochondrial dysfunction following contusion spinal cord injury. *J Neurochem*. 2010;114(1):291-301.
- Patterson SL, Abel T, Deuel TA, Martin KC, Rose JC, Kandel ER. Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. *Neuron*. 1996;16(6):1137-1145.
- Patterson SL, Grover LM, Schwartzkroin PA, Bothwell M. Neurotrophin expression in rat hippocampal slices: a stimulus paradigm inducing LTP in CA1 evokes increases in BDNF and NT-3 mRNAs. *Neuron*. 1992;9(6):1081-1088.
- Pearce RK, Owen A, Daniel S, Jenner P, Marsden CD. Alterations in the distribution of glutathione in the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 1997;104(6-7):661-677.
- Perry TL, Godin DV, Hansen S. Parkinson's disease: a disorder due to nigral glutathione deficiency? *Neurosci Lett*. 1982;33(3):305-310.
- Perry VH, Hume DA, Gordon S. Immunohistochemical localization of macrophages and microglia in the adult and developing mouse brain. *Neuroscience*. 1985;15(2):313-326.
- Phillips HS, Hains JM, Laramee GR, Rosenthal A, Winslow JW. Widespread expression of BDNF but not NT3 by target areas of basal forebrain cholinergic neurons. *Science*. 1990;250(4978):290-294.

- Picconi B, Barone I, Pisani A, Nicolai R, Benatti P, Bernardi G, Calvani M, Calabresi P. Acetyl-L-carnitine protects striatal neurons against in vitro ischemia: the role of endogenous acetylcholine. *Neuropharmacology*. 2006. 50(8):917-923.
- Pileblad E, Eriksson PS, Hansson E. The presence of glutathione in primary neuronal and astroglial cultures from rat cerebral cortex and brain stem. *J Neural Transm Gen Sect*. 1991;86(1):43-49.
- Pisano C, Pratesi G, Laccabue D, Zunino F, Lo Giudice P, Bellucci A, Pacifici L, Camerini B, Vesci L, Castorina M, Cicuzza S, Tredici G, Marmioli P, Nicolini G, Galbiati S, Calvani M, Carminati P, Cavaletti G. Paclitaxel and Cisplatin-induced neurotoxicity: a protective role of acetyl-L-carnitine. *Clin Cancer Res*. 2003;9(15):5756-5567.
- Pitossi F, del Rey A, Kabiersch A, Besedovsky H. Induction of cytokine transcripts in the central nervous system and pituitary following peripheral administration of endotoxin to mice. *J Neurosci Res*. 1997;48(4):287-298.
- Plata-Salamán CR, Oomura Y, Kai Y. Tumor necrosis factor and interleukin-1 beta: suppression of food intake by direct action in the central nervous system. *Brain Res*. 1988;448(1):106-114.
- Powrie F, Coffman RL. Cytokine regulation of T-cell function: potential for therapeutic intervention. *Trends Pharmacol Sci*. 1993;14(5):164-168.
- Praticò D, Uryu K, Leight S, Trojanowski JQ, Lee VM. Increased lipid peroxidation precedes amyloid plaque formation in an animal model of Alzheimer amyloidosis. *J Neurosci*. 2001;21(12):4183-4187.
- Presta M, Urbinati C, Dell'era P, Lauro GM, Sogos V, Balaci L, Ennas MG, Gremo F. Expression of basic fibroblast growth factor and its receptors in human fetal microglia cells. *Int J Dev Neurosci*. 1995;13(1):29-39.
- Prins M, Eriksson C, Wierinckx A, Bol JG, Binnekade R, Tilders FJ, Van Dam AM. Interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist appear in grey matter additionally to white matter lesions during experimental multiple sclerosis. *PLoS One*. 2013;8(12):e83835.
- Przedborski S, Donaldson D, Jakowec M, Kish SJ, Guttman M, Rosoklija G, Hays AP. Brain superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 1996;39(2):158-165.
- Quan N, Whiteside M, Herkenham M. Time course and localization patterns of interleukin-1beta messenger RNA expression in brain and pituitary after peripheral administration of lipopolysaccharide. *Neuroscience*. 1998;83(1):281-293.

- Raza SS, Khan MM, Ahmad A, Ashafaq M, Khuwaja G, Tabassum R, Javed H, Siddiqui MS, Safhi MM, Islam F. Hesperidin ameliorates functional and histological outcome and reduces neuroinflammation in experimental stroke. *Brain Res.* 2011;1420:93-105.
- Rentzos M, Nikolaou C, Rombos A, Voumvourakis K, Segditsa I, Papageorgiou C. Tumour necrosis factor alpha is elevated in serum and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis and inflammatory neuropathies. *J Neurol.* 1996;243(2):165-170.
- Reyes TM, Fabry Z, Coe CL. Brain endothelial cell production of a neuroprotective cytokine, interleukin-6, in response to noxious stimuli. *Brain Res.* 1999;851(1-2):215-220.
- Rice T, Larsen J, Rivest S, Yong VW. Characterization of the early neuroinflammation after spinal cord injury in mice. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007;66(3):184-195.
- Ridet JL, Bensadoun JC, Déglon N, Aebischer P, Zurn AD. Lentivirus-mediated expression of glutathione peroxidase: neuroprotection in murine models of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2006;21(1):29-34.
- Righi M, Mori L, De Libero G, Sironi M, Biondi A, Mantovani A, Donini SD, Ricciardi-Castagnoli P. Monokine production by microglial cell clones. *Eur J Immunol.* 1989;19(8):1443-1448.
- Rinner WA, Bauer J, Schmidts M, Lassmann H, Hickey WF. Resident microglia and hematogenous macrophages as phagocytes in adoptively transferred experimental autoimmune encephalomyelitis: an investigation using rat radiation bone marrow chimeras. *Glia.* 1995;14(4):257-266.
- Rosales-Corral S, Tan DX, Reiter RJ, Valdivia-Velázquez M, Acosta-Martínez JP, Ortiz GG. Kinetics of the neuroinflammation-oxidative stress correlation in rat brain following the injection of fibrillar amyloid-beta onto the hippocampus *in vivo*. *J Neuroimmunol.* 2004;150(1-2):20-28.
- Rosenblum S, Smith TN, Wang N, Chua JY, Westbroek E, Wang K, Guzman R. BDNF Pre-treatment of Human Embryonic-Derived Neural Stem Cells Improves Cell Survival and Functional Recovery after Transplantation in Hypoxic-Ischemic Stroke. *Cell Transplant.* 2015;24(12):2449-2461.
- Rosenthal A, Goeddel DV, Nguyen T, Lewis M, Shih M, Laramee GR, Nikolics K, Winslow JW. Primary structure and biological activity of a novel human neurotrophic factor. *Neuron.* 1990;4(5):767-773.
- Ross SA, Halliday MI, Campbell GC, Byrnes DP, Rowlands BJ. The presence of tumour necrosis factor in CSF and plasma after severe head injury. *Br J Neurosurg.* 1994;8(4):419-425.

- Rossi S, Motta C, Studer V, Macchiarulo G, Volpe E, Barbieri F, Ruocco G, Buttari F, Finardi A, Mancino R, Weiss S, Battistini L, Martino G, Furlan R, Drulovic J, Centonze D. Interleukin-1 β causes excitotoxic neurodegeneration and multiple sclerosis disease progression by activating the apoptotic protein p53. *Mol Neurodegener.* 2014a;9:56.
- Rossi S, Studer V, Motta C, Germani G, Macchiarulo G, Buttari F, Mancino R, Castelli M, De Chiara V, Weiss S, Martino G, Furlan R, Centonze D. Cerebrospinal fluid detection of interleukin-1 β in phase of remission predicts disease progression in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2014b;11:32.
- Rovaris M, Barnes D, Woodrofe N, du Boulay GH, Thorpe JW, Thompson AJ, McDonald WI, Miller DH. Patterns of disease activity in multiple sclerosis patients: a study with quantitative gadolinium-enhanced brain MRI and cytokine measurement in different clinical subgroups. *J Neurol.* 1996;243(7):536-542.
- Rubio N. Mouse astrocytes store and deliver brain-derived neurotrophic factor using the non-catalytic gp95TrkB receptor. *Eur J Neurosci.* 1997;9(9):1847-1853.
- Rudge JS, Alderson RF, Pasnikowski E, McClain J, Ip NY, Lindsay RM. Expression of ciliary neurotrophic factor and the neurotrophins nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in cultured rat hippocampal astrocytes. *Eur J Neurosci.* 1992;4(6):459-471.
- Rump TJ, Abdul Muneer PM, Szlachetka AM, Lamb A, Haorei C, Alikunju S, Xiong H, Keblesh J, Liu J, Zimmerman MC, Jones J, Donohue TM Jr, Persidsky Y, Haorah J. Acetyl-L-carnitine protects neuronal function from alcohol-induced oxidative damage in the brain. *Free Radic Biol Med.* 2010;49(10):1494-1504.
- Saarelainen T, Lukkarinen JA, Koponen S, Gröhn OH, Jolkkonen J, Koponen E, Haapasalo A, Alhonen L, Wong G, Koistinaho J, Kauppinen RA, Castrén E. Transgenic mice overexpressing truncated trkB neurotrophin receptors in neurons show increased susceptibility to cortical injury after focal cerebral ischemia. *Mol Cell Neurosci.* 2000;16(2):87-96.
- Sagara JI, Miura K, Bannai S. Maintenance of neuronal glutathione by glial cells. *J Neurochem.* 1993;61(5):1672-1676.
- Santhanasabapathy R, Sudhandiran G. Farnesol attenuates lipopolysaccharide-induced neurodegeneration in Swiss albino mice by regulating intrinsic apoptotic cascade. *Brain Res.* 2015;1620:42-56.
- Sanyal J, Bandyopadhyay SK, Banerjee TK, Mukherjee SC, Chakraborty DP, Ray BC, Rao VR. Plasma levels of lipid peroxides in patients with Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13(2):129-132.

- Sarchielli P, Greco L, Stipa A, Floridi A, Gallai V. Brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2002;132(1-2):180-188.
- Savchenko VL, McKanna JA, Nikonenko IR, Skibo GG. Microglia and astrocytes in the adult rat brain: comparative immunocytochemical analysis demonstrates the efficacy of lipocortin 1 immunoreactivity. *Neuroscience.* 2000;96(1):195-203.
- Sawada T, Koike K, Kanda Y, Sakamoto Y, Nohara A, Ohmichi M, Hirota K, Miyake A. *In vitro* effects of CINC/gro, a member of the interleukin-8 family, on hormone secretion by rat anterior pituitary cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;202(1):155-160.
- Scafidi S, Fiskum G, Lindauer SL, Bamford P, Shi D, Hopkins I, McKenna MC. Metabolism of acetyl-L-carnitine for energy and neurotransmitter synthesis in the immature rat brain. *J Neurochem.* 2010;114(3):820-831.
- Scalzo P, Kümmer A, Bretas TL, Cardoso F, Teixeira AL. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2010;257(4):540-545.
- Scarisbrick IA, Jones EG, Isackson PJ. Coexpression of mRNAs for NGF, BDNF, and NT-3 in the cardiovascular system of the pre- and postnatal rat. *J Neurosci.* 1993;13(3):875-893.
- Schaaf MJM, De Jong J, De Kloet R, Vreugdenhil E. Downregulation of BDNF mRNA and protein in the rat hippocampus by corticosterone. *Brain Res.* 1998;813(1):112-120.
- Schäbitz WR, Sommer C, Zoder W, Kiessling M, Schwaninger M, Schwab S. Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2000;31(9):2212-2217.
- Schaevitz LR, Nicolai R, Lopez CM, D'Iddio S, Iannoni E, Berger-Sweeney JE. Acetyl-L-carnitine improves behavior and dendritic morphology in a mouse model of Rett syndrome. *PLoS One.* 2012;7(12):e51586.
- Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, Koyama R, Mardinly AR, Yamasaki R, Ransohoff RM, Greenberg ME, Barres BA, Stevens B. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron.* 2012;74(4):691-705.
- Scharfman HE, Mercurio TC, Goodman JH, Wilson MA, MacLusky NJ. Hippocampal excitability increases during the estrous cycle in the rat: a potential role for brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci.* 2003;23(37):11641-11652.

- Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol.* 2007;18(5-6):391-418.
- Schnydrig S, Korner L, Landweer S, Ernst B, Walker G, Otten U, Kunz D. Peripheral lipopolysaccharide administration transiently affects expression of brain-derived neurotrophic factor, corticotropin and roopiomelanocortin in mouse brain. *Neurosci Lett.* 2007;429(1):69-73.
- Schulte-Herbrüggen O, Nassenstein C, Lommatzsch M, Quarcoo D, Renz H, Braun A. Tumor necrosis factor- α and interleukin-6 regulate secretion of brain-derived neurotrophic factor in human monocytes. *J Neuroimmunol.* 2005;160(1-2):204-209.
- Schwenkgrub J, Joniec-Maciejak I, Szejder-Pacholek A, Wawer A, Ciesielska A, Bankiewicz K, Członkowska A, Członkowski A. Effect of human interleukin-10 on the expression of nitric oxide synthases in the MPTP-based model of Parkinson's disease. *Pharmacol Rep.* 2013;65(1):44-49.
- Sebail H, Gadacha W, Sani M, Aouani E, Ghanem-Boughanmi N, Ben-Attia M. Protective effect of resveratrol against lipopolysaccharide-induced oxidative stress in rat brain. *Brain Inj.* 2009;23(13-14):1089-1094.
- Sébire G, Emilie D, Wallon C, Héry C, Devergne O, Delfraissy JF, Galanaud P, Tardieu M. *In vitro* production of IL-6, IL-1 beta, and tumor necrosis factor-alpha by human embryonic microglial and neural cells. *J Immunol.* 1993;150(4):1517-1523.
- Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry.* 2008;64(6):527-532.
- Sershen H, Harsing LG Jr, Banay-Schwartz M, Hashim A, Ramacci MT, Lajtha A. Effect of acetyl-L-carnitine on the dopaminergic system in aging brain. *J Neurosci Res.* 1991;30(3):555-559.
- Sharma S, Yang B, Xi X, Grotta JC, Aronowski J, Savitz SI. IL-10 directly protects cortical neurons by activating PI-3 kinase and STAT-3 pathways. *Brain Res.* 2011;1373:189-194.
- Shastri A, Bonifati DM, Kishore U. Innate immunity and neuroinflammation. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:342931.
- Shaw PJ, Ince PG, Falkous G, Mantle D. Oxidative damage to protein in sporadic motor neuron disease spinal cord. *Ann Neurol.* 1995;38(4):691-695.

- Sheng WS, Hu S, Kravitz FH, Peterson PK, Chao CC. Tumor necrosis factor alpha upregulates human microglial cell production of interleukin-10 *in vitro*. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1995;2(5):604-608.
- Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Nakazato M, Watanabe H, Shinoda N, Okada S, Iyo M. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2003;54(1):70-75.
- Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci*. 2002;22(8):3251-3261.
- Sierra A, Encinas JM, Deudero JJ, Chancey JH, Enikolopov G, Overstreet-Wadiche LS, Tsirka SE, Maletic-Savatic M. Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell Stem Cell*. 2010;7(4):483-495.
- Simard AR, Rivest S. Bone marrow stem cells have the ability to populate the entire central nervous system into fully differentiated parenchymal microglia. *FASEB J*. 2004;18(9):998-1000.
- Simpson EP, Henry YK, Henkel JS, Smith RG, Appel SH. Increased lipid peroxidation in sera of ALS patients: a potential biomarker of disease burden. *Neurology*. 2004;62(10):1758-1765.
- Singer II, Scott S, Chin J, Bayne EK, Limjoco G, Weidner J, Miller DK, Chapman K, Kostura MJ. The interleukin-1 beta-converting enzyme (ICE) is localized on the external cell surface membranes and in the cytoplasmic ground substance of human monocytes by immuno-electron microscopy. *J Exp Med*. 1995;182(5):1447-1459.
- Singh S, Mishra A, Shukla S. ALCAR Exerts Neuroprotective and Pro-Neurogenic Effects by Inhibition of Glial Activation and Oxidative Stress via Activation of the Wnt/ β -Catenin Signaling in Parkinsonian Rats. *Mol Neurobiol*. 2016;53(7):4286-4301.
- Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav*. 1997;56(1):131-137.
- Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J*. 1984;222(1):1-15.
- Slivka A, Mytilineou C, Cohen G. Histochemical evaluation of glutathione in brain. *Brain Res*. 1987;409(2):275-284.
- Sloane E, Ledebor A, Seibert W, Coats B, van Strien M, Maier SF, Johnson KW, Chavez R, Watkins LR, Leinwand L, Milligan ED, Van Dam AM. Anti-inflammatory cytokine gene therapy decreases sensory and motor dysfunction in

- experimental Multiple Sclerosis: MOG-EAE behavioral and anatomical symptom treatment with cytokine gene therapy. *Brain Behav Immun.* 2009;23(1):92-100.
- Smeland OB, Meisingset TW, Borges K, Sonnewald U. Chronic acetyl-L-carnitine alters brain energy metabolism and increases noradrenaline and serotonin content in healthy mice. *Neurochem Int.* 2012;61(1):100-107.
- Smith C, Gentleman SM, Leclercq PD, Murray LS, Griffin WS, Graham DI, Nicoll JA. The neuroinflammatory response in humans after traumatic brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013;39(6):654-666.
- Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNA in the hippocampus. *J Neurosci.* 1995;15(3Pt1):1768-1777.
- Song JH, Lee JW, Shim B, Lee CY, Choi S, Kang C, Sohn NW, Shin JW. Glycyrrhizin alleviates neuroinflammation and memory deficit induced by systemic lipopolysaccharide treatment in mice. *Molecules.* 2013;18(12):15788-15803.
- Soriano MA, Planas AM, Rodriguez-Farre E, Ferrer I. Early 72-kDa heat shock protein induction in microglial cells following focal ischemia in the rat brain. *Neurosci Lett.* 1994;182(2):205-207.
- Söderlund J, Schröder J, Nordin C, Samuelsson M, Walther-Jallow L, Karlsson H, Erhardt S, Engberg G. Activation of brain interleukin-1beta in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2009;14(12):1069-1071.
- Spagnoli A, Lucca U, Menasce G, Bandera L, Cizza G, Forloni G, Tettamanti M, Frattura L, Tiraboschi P, Comelli M, et al. Long-term acetyl-L-carnitine treatment in Alzheimer's disease. *Neurology.* 1991;41(11):1726-1732.
- Spera PA, Ellison JA, Feuerstein GZ, Barone FC. IL-10 reduces rat brain injury following focal stroke. *Neurosci Lett.* 1998;251(3):189-192.
- Streit WJ, Mrak RE, Griffin WS. Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective. *J Neuroinflammation.* 2004;1(1):14.
- Strle K, Zhou JH, Broussard SR, Venters HD, Johnson RW, Freund GG, Dantzer R, Kelley KW. IL-10 promotes survival of microglia without activating Akt. *J Neuroimmunol.* 2002;122(1-2):9-19.
- Subbarao KV, Richardson JS, Ang LC. Autopsy samples of Alzheimer's cortex show increased peroxidation *in vitro*. *J Neurochem.* 1990;55(1):342-345.
- Sun Y, Oberley LW, Elwell JH, Sierra-Rivera E. Antioxidant enzyme activities in normal and transformed mouse liver cells. *Int J Cancer.* 1989;44,1028-1033.

- Taglialatela G, Angelucci L, Ramacci MT, Werrbach-Perez K, Jackson GR, Perez-Polo JR. Stimulation of nerve growth factor receptors in PC12 by acetyl-L-carnitine. *Biochem Pharmacol.* 1992;44(3):577-585.
- Taglialatela G, Navarra D, Cruciani R, Ramacci MT, Alemà GS, Angelucci L. Acetyl-L-carnitine treatment increases nerve growth factor levels and choline acetyltransferase activity in the central nervous system of aged rats. *Exp Gerontol.* 1994;29(1):55-66.
- Takahashi M, Shirakawa O, Toyooka K, Kitamura N, Hashimoto T, Maeda K, Koizumi S, Wakabayashi K, Takahashi H, Someya T, Nawa H. Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. *Mol Psychiatry.* 2000;5(3):293-300.
- Tanaka M, Nakamura F, Mizokawa S, Matsumura A, Matsumura K, Watanabe Y. Role of acetyl-L-carnitine in the brain: revealed by Bioradiography. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;306(4):1064-1069.
- Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol.* 2004;25(2):77-107.
- Tartaglia LA, Weber RF, Figari IS, Reynolds C, Palladino MA Jr, Goeddel DV. The two different receptors for tumor necrosis factor mediate distinct cellular responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(20):9292-9296.
- Tartagliya N, Du J, Tyler WJ, Neale E, Pozzo-Miller L, Lu B. Protein synthesis-dependent and independent regulation of hippocampal synapses by brain-derived neurotrophic factor. *J Biol Chem.* 2001;276(40):37585-37593.
- Taylor DL, Diemel LT, Pocock JM. Activation of microglial group III metabotropic glutamate receptors protects neurons against microglial neurotoxicity. *J Neurosci.* 2003;23(6):2150-2260.
- Thored P, Heldmann U, Gomes-Leal W, Gisler R, Darsalia V, Taneera J, Nygren JM, Jacobsen SE, Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. Long-term accumulation of microglia with proneurogenic phenotype concomitant with persistent neurogenesis in adult subventricular zone after stroke. *Glia.* 2009;57(8):835-849.
- Tian L, Rauvala H, Gahmberg CG. Neuronal regulation of immune responses in the central nervous system. *Trends Immunol.* 2009;30(2):91-99.
- Timmusk T, Palm K, Metsis M, Reintam T, Paalme V, Saarma M. Multiple promoters direct tissue specific expression of the rat BDNF gene. *Neuron.* 1993;10(3):475-489.
- Tongiorgi E, Baj G. Functions and mechanisms of BDNF mRNA trafficking. *Novartis Found Symp.* 2008;289:136-147.

- Tongiorgi E, Righi M, Cattaneo A. Activity-dependent dendritic targeting of BDNF and TrkB mRNAs in hippocampal neurons. *J Neurosci*. 1997;17(24):9492-9505.
- Tongiorgi E, Sartori A, Baj G, Bratina A, Di Cola F, Zorzon M, Pizzolato G. Altered serum content of brain-derived neurotrophic factor isoforms in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2012;320(1-2):161-165.
- Trapp BD, Wujek JR, Criste GA, Jalabi W, Yin X, Kidd GJ, Stohlman S, Ransohoff R. Evidence for synaptic stripping by cortical microglia. *Glia*. 2007;55(4):360-368.
- Tremblay MÈ, Lowery RL, Majewska AK. Microglial interactions with synapses are modulated by visual experience. *PLoS Biol*. 2010;8(11):e1000527.
- Tremblay MÈ, Zettel ML, Ison JR, Allen PD, Majewska AK. Effects of aging and sensory loss on glial cells in mouse visual and auditory cortices. *Glia*. 2012;60(4):541-558.
- Trépanier G, Furling D, Puymirat J, Mirault ME. Immunocytochemical localization of seleno-glutathione peroxidase in the adult mouse brain. *Neuroscience*. 1996;75(1):231-243.
- Troost D, Claessen N, van den Oord JJ, Swaab DF, de Jong JM. Neuronophagia in the motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1993;19(5):390-397.
- Tukhovskaya EA, Turovsky EA, Turovskaya MV, Levin SG, Murashev AN, Zinchenko VP, Godukhin OV. Anti-inflammatory cytokine interleukin-10 increases resistance to brain ischemia through modulation of ischemia-induced intracellular Ca²⁺ response. *Neurosci Lett*. 2014;571:55-60.
- Turner MR, Cagnin A, Turkheimer FE, Miller CC, Shaw CE, Brooks DJ, Leigh PN, Banati RB. Evidence of widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: an [11C](R)-PK11195 positron emission tomography study. *Neurobiol Dis*. 2004;15(3):601-609.
- Turrin NP, Gayle D, Ilyin SE, Flynn MC, Langhans W, Schwartz GJ, Plata-Salamán CR. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine mRNA induction in the periphery and brain following intraperitoneal administration of bacterial lipopolysaccharide. *Brain Res Bull*. 2001;54(4):443-453.
- Tyler WJ, Pozzo-Miller LD. BDNF enhances quantal neurotransmitter release and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses. *J Neurosci*. 2001;21(12):4249-4258.
- van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, Kloet R, Schuitmaker A, Caspers E, Luurtsema G, Windhorst AD, Cahn W, Lammertsma AA, Kahn RS. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2008;64(9):820-822.

- van Dam AM, Bauer J, Tilders FJ, Berkenbosch F. Endotoxin-induced appearance of immunoreactive interleukin-1 beta in ramified microglia in rat brain: a light and electron microscopic study. *Neuroscience*. 1995;65(3):815-826.
- van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Bartelink AK, van Dalen R, Sauerwein RW, van der Meer JW. Correlation between proinflammatory cytokines and antiinflammatory mediators and the severity of disease in meningococcal infections. *J Infect Dis*. 1995;172(2):433-439.
- Vega JA, Suarez OG, Hannestad J, Perez MP, Germana A. Neurotrophins and the immune system. *J Anat*. 2003;203(1):1-19.
- Vela JM, Dalmau I, González B, Castellano B. Morphology and distribution of microglial cells in the young and adult mouse cerebellum. *J Comp Neurol*. 1995;361(4):602-616.
- Venkateshappa C, Harish G, Mahadevan A, Srinivas Bharath MM, Shankar SK. Elevated oxidative stress and decreased antioxidant function in the human hippocampus and frontal cortex with increasing age: implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem Res*. 2012b;37(8):1601-1614.
- Venkateshappa C, Harish G, Mythri RB, Mahadevan A, Bharath MM, Shankar SK. Increased oxidative damage and decreased antioxidant function in aging human substantia nigra compared to striatum: implications for Parkinson's disease. *Neurochem Res*. 2012a;37(2):358-369.
- Virmani A, Koverech A, Ali SF, Binienda ZK. Acetyl-L-Carnitine Modulates TP53 and IL10 Gene Expression Induced by 3-NPA Evoked Toxicity in PC12 Cells. *Curr Neuropharmacol*. 2011;9(1):195-199.
- Vivoli E, Di Cesare Mannelli L, Salvicchi A, Bartolini A, Koverech A, Nicolai R, Benatti P, Ghelardini C. Acetyl-L-carnitine increases artemin level and prevents neurotrophic factor alterations during neuropathy. *Neuroscience*. 2010;167(4):1168-1174.
- Wake H, Moorhouse AJ, Jinno S, Kohsaka S, Nabekura J. Resting microglia directly monitor the functional state of synapses *in vivo* and determine the fate of ischemic terminals. *J Neurosci*. 2009;29(13):3974-3980.
- Wang W, Lu Y, Xue Z, Li C, Wang C, Zhao X, Zhang J, Wei X, Chen X, Cui W, Wang Q, Zhou W. Rapid-acting antidepressant-like effects of acetyl-l-carnitine mediated by PI3K/AKT/BDNF/VGF signaling pathway in mice. *Neuroscience*. 2015;285:281-291.
- Waterfall AH, Singh G, Fry JR, Marsden CA. Detection of the lipid peroxidation product malonaldehyde in rat brain *in vivo*. *Neurosci Lett*. 1995;200(1):69-72.

- Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Cytokine-to-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms. *Life Sci.* 1995;57(11):1011-1026.
- Wei P, Liu Q, Li D, Zheng Q, Zhou J, Li J. Acute nicotine treatment attenuates lipopolysaccharide-induced cognitive dysfunction by increasing BDNF expression and inhibiting neuroinflammation in the rat hippocampus. *Neurosci Lett.* 2015;604:161-166.
- Weisiger RA, Fridovich I. Mitochondrial superoxide simutase. Site of synthesis and intramitochondrial localization. *J Biol Chem.* 1973;248(13):4793-4796.
- Wesselingh SL., Griffin DE. Local cytokine responses during acute and chronic viral infections of the central nervous system. *Seminars in Virology.* 1994;5(6):457-463.
- Wetmore C, CaoY, Pettersson RF, Olson L. Brain-derived neurotrophic factor: subcellular compartmentalization and interneuronal transfer as visualised with anti-peptide antibodies. *Proc Natl Acad Sci.* 1991;88(21):9843-9847.
- Wetmore C, Ernfors P, Persson H, Olson L. Localisation of brain-derived neurotrophic factor mRNA to neurons in the brain by in situ hybridisation. *Exp Neurol.* 1990;109(2):141-152.
- Whitton PS. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol.* 2007;150(8):963-976.
- Wong J, Rothmond DA, Webster MJ, Weickert CS. Increases in two truncated TrkB isoforms in the prefrontal cortex of people with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013;39(1):130-140.
- Wong ML, Bongiorno PB, Gold PW, Licinio J. Localization of interleukin-1 beta converting enzyme mRNA in rat brain vasculature: evidence that the genes encoding the interleukin-1 system are constitutively expressed in brain blood vessels. Pathophysiological implications. *Neuroimmunomodulation.* 1995;2(3):141-148.
- Woo NH, Lu B. BDNF in Synaptic Plasticity and Memory. National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA by Elsevier Ltd. 2009; 135-143. <http://pdf.document3.com/bdnf-in-synaptic-plasticity-and-memory-the-university-of-south-download-w1253/> 22.12.13
- Woodroffe MN. Cytokine production in the central nervous system. *Neurology.* 1995;45(6 Suppl 6):S6-10.
- Wride MA, Sanders EJ. Potential roles for tumour necrosis factor alpha during embryonic development. *Anat Embryol (Berl).* 1995;191(1):1-10.

- Xia Y, Wang CZ, Liu J, Anastasio NC, Johnson KM. Brain-derived neurotrophic factor prevents phencyclidine-induced apoptosis in developing brain by parallel activation of both the ERK and PI-3K/Akt pathways. *Neuropharmacol.* 2010;58(2):330-336.
- Xiong H, Yamada K, Han D, Nabeshima T, Enikopolov G, Carnahan J, Nawa H. Mutual regulation between the intercellular messengers nitric oxide and brain-derived neurotrophic factor in rodent neocortical neurons. *Eur J Neurosci.* 1999;11(5):1567-1576.
- Xiong Y, Shie FS, Zhang J, Lee CP, Ho YS. Prevention of mitochondrial dysfunction in post-traumatic mouse brain by superoxide dismutase. *J Neurochem.* 2005;95(3):732-744.
- Xu S, Waddell J, Zhu W, Shi D, Marshall AD, McKenna MC, Gullapalli RP. *In vivo* longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy on neonatal hypoxic-ischemic rat brain injury: Neuroprotective effects of acetyl-L-carnitine. *Magn Reson Med.* 2015;74(6):1530-1542.
- Yamada J, Hayashi Y, Jinno S, Wu Z, Inoue K, Kohsaka S, Nakanishi H. Reduced synaptic activity precedes synaptic stripping in vagal motoneurons after axotomy. *Glia.* 2008;56(13):1448-1462.
- Yamamoto H, Gurney ME. Human Platelets Contain Brain-Derived Neurotrophic Factor. *J Neurosci.* 1990;10(11):3469-3478.
- Yamamoto M, Sobue G, Yamamoto K, Terao S, Mitsuma T. Expression of mRNAs for neurotrophic factors (NGF, BDNF, NT-3, and GDNF) and their receptors (p75NGFR, trkA, trkB, and trkC) in the adult human peripheral nervous system and nonneural tissues. *Neurochem Res.* 1996;21(8):929-938.
- Yan Q, Elliott J, Snider WD. Brain-derived neurotrophic factor rescues spinal motor neurons from axotomy-induced cell death. *Nature.* 1992;360(6406):753-755.
- Yasui F, Matsugo S, Ishibashi M, Kajita T, Ezashi Y, Oomura Y, Kojo S, Sasaki K. Effects of chronic acetyl-L-carnitine treatment on brain lipid hydroperoxide level and passive avoidance learning in senescence-accelerated mice. *Neurosci Lett.* 2002;334(3):177-180.
- Ye X, Tai W, Zhang D. The early events of Alzheimer's disease pathology: from mitochondrial dysfunction to BDNF axonal transport deficits. *Neurobiol Aging.* 2012;33(6):1122.e1-1212e10.
- Yenari MA, Kauppinen TM, Swanson RA. Microglial activation in stroke: therapeutic targets. *Neurotherapeutics.* 2010;7(4):378-391.
- Yirmiya R, Winocur G, Goshen I. Brain interleukin-1 is involved in spatial memory and passive avoidance conditioning. *Neurobiol Learn Mem.* 2002;78(2):379-389.

- Yoo YM, Kim YJ, Lee U, Paik DJ, Yoo HT, Park CW, Kim YB, Lee SG, Kim WK, Yoo CJ. Neurotrophic Factor in the Treatment of Parkinson Disease. *Neurosurg Focus*. 2003;15(1):1-5.
- Yoshioka T, Kawada K, Shimada T, Mori M. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;135(3):372-376.
- Yu CH, Yhee JY, Kim JH, Im KS, Kim NH, Jung DI, Lee HC, Chon SK, Sur JH. Pro- and anti-inflammatory cytokine expression and histopathological characteristics in canine brain with traumatic brain injury. *J Vet Sci*. 2011;12(3):299-301.
- Zaitone SA, Abo-Elmatty DM, Shaalan AA. Acetyl-L-carnitine and α -lipoic acid affect rotenone-induced damage in nigral dopaminergic neurons of rat brain, implication for Parkinson's disease therapy. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012;100(3):347-360.
- Zetterström TS, Pei Q, Madhav TR, Coppel AL, Lewis L, Graham-Smith DG. Manipulations of brain 5-HT levels affect gene expression for BDNF in rat brain. *Neuropharmacology*. 1999;38(7):1063-1073.
- Zhan Y, Paolicelli RC, Sforazzini F, Weinhard L, Bolasco G, Pagani F, Vyssotski AL, Bifone A, Gozzi A, Ragozzino D, Gross CT. Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior. *Nat Neurosci*. 2014;17(3):400-406.
- Zhang W, Wang T, Pei Z, Miller DS, Wu X, Block ML, Wilson B, Zhang W, Zhou Y, Hong JS, Zhang J. Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *FASEB J*. 2005;19(6):533-542.
- Zhang ZY, Fan ZK, Cao Y, Jia ZQ, Li G, Zhi XD, Yu DS, Lv G. Acetyl-l-carnitine ameliorates mitochondrial damage and apoptosis following spinal cord injury in rats. *Neurosci Lett*. 2015;604:18-23.
- Zhou Z, Peng X, Insolera R, Fink DJ, Mata M. Interleukin-10 provides direct trophic support to neurons. *J Neurochem*. 2009;110(5):1617-1627.
- Zhu Y, Carvey PM, Ling Z. Altered glutathione homeostasis in animals prenatally exposed to lipopolysaccharide. *Neurochem Int*. 2007;50(4):671-680.
- Zuccato C, Marullo M, Conforti P, MacDonald ME, Tartari M, Cattaneo E. Systematic assessment of BDNF and its receptor levels in human cortices affected by Huntington's disease. *Brain Pathol*. 2008;18(2):225-238.

Ek 1: Etik Kurul Belgesi



7.T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
SAMSUN

Sayı : B.30.2.ODM.0.20.09.00-050.04 -41
Konu : Araştırma Projeniz hk.

03/06/2014

Prof. Dr. Gül Fatma YARIM
Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

2014/19 numaralı “Farelerde lipopolisakkaritle oluşturulan nöroinflamasyonda beyinde gelişen oksidatif stres, yangı ve BDNF düzeyi üzerine asetil-L-karnitinin etkisi” konu başlıklı Projeniz; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun **02.06.2014** tarihli toplantısında görüşülmüş, Hayvan Hakları ve Deneş Etığı açılardan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Araştırmanın yürütüldüğü süreç içinde etik kurallar ve hayvan haklarına uygunluk yönünden sorumluluk araştırcılara ait olmak kaydıyla ve 6 aylık dönemler halinde Çalışma Raporu verilmesi şartıyla çalışmanıza başlamanız uygun görülmüştür.

Prof. Dr. R. Cankon GERMİYANOĞLU
HADYEK Başkanı

Alınan kararlar Kurul kararıdır. Kararla ilgili Kurul üyelerinin aranması etik değildir. İtirazlarınızı yazılı olarak Etik Kurul sekreterliğine başvurmanız gerekmektedir.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Filiz KAZAK

Doğum Yeri: Ankara

Doğum Tarihi: 19.01.1984

Medeni Hali: Bekâr

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Doktora OMÜ, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı 2013-2017

Lisans Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi 2003-2009

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2013-2017

Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi 2011-2013

E-posta: f.kazak.vet@hotmail.com