

**T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA KRONİK ALKOL UYGULAMASININ BEYİN DOKUSU  
OKSİDASYONU VE NÖROTROFİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE OLAN  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Özgür Doğa ÖZSOY**

**Kocaeli Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliği'nin  
Biyokimya Programı İçin Öngördüğü  
DOKTORA TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**KOCAELİ  
2018**

**T.C.**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA KRONİK ALKOL UYGULAMASININ BEYİN DOKUSU**  
**OKSİDASYONU VE NÖROTROFİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE OLAN**  
**ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Özgür Doğa ÖZSOY**

**Kocaeli Üniversitesi**  
**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliği'nin**  
**Biyokimya Programı İçin Öngördüğü**  
**DOKTORA TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**Danışman: Dr. Öğr. Üyesi F. Ceyla ERALDEMİR**

**Bu Tez Çalışması Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi**  
**Tarafından Desteklenmiştir**  
**KOÜ BAP Proje Numarası: 2016-48 HD**  
**Etik Kurul Onay Numarası: KOÜ HADYEK 1/6-2016**

**KOCAELİ**  
**2018**

## KABUL VE ONAY

### SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE


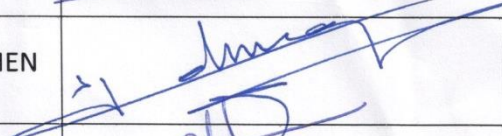

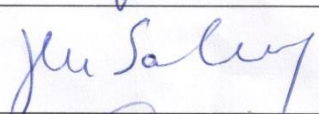

**Tez Adı:** Sıçanlarda Kronik Alkol Uygulamasının Beyin Dokusu Oksidasyonu ve Nörotrofin Düzeyleri Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması

**Tez yazarı:** Özgür Doğa ÖZSOY

**Tez savunma tarihi:** 14.09.2018

**Tez Danışmanı:** Dr. Öğr. Üyesi Fatma Ceyla ERALDEMİR

Bu çalışma, sınav kurulumuz tarafından Biyokimya Anabilim **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

SINAV KURULU ÜYELERİ		İMZA
ÜNVANI	ADI SOYADI	
BAŞKAN	Prof. Dr. Hale MARAL KIR	
ÜYE	Prof. Dr. Mustafa Baki ÇEKMEN	
ÜYE	Prof. Dr. Ebru KALE	
ÜYE	Prof. Dr. Deniz ŞAHİN	
ÜYE	Doç. Dr. Ferruh Kemal İŞMAN	

### ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

5 / 10 / 2018

Prof. Dr. Sema Aşkın KEÇELİ  
KOÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



# ETİK KURUL



T.C.  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**



<b>PROJE NO:</b> 2015/51  <b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	<b>ARAŞTIRMANIN ADI</b>	Siçanlarda Kronik Alkol Uygulamasının Beyin Dokusu Oksidasyonu ve Nörotrofin Düzeyleri Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması
	<b>SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI KURUMU</b>	Yrd. Doç.Dr. Fatma Ceyla ERALDEMİR
	<b>YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR</b>	Arş.Gör. Özgür Doğa ÖZSOY, Doç.Dr. Ayşe KARSON, Yrd. Doç.Dr. Gökhan DURUKSU, Arş.Gör. Sertan ARIKAN, Doç.Dr. Yusufhan YAZIR

<b>DEĞERLENDİRİLEN BELGE</b>	<b>ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ</b>	x
------------------------------	--------------------------------------	---

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Yukarıda başvuru bilgileri bulunan araştırma projesi Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine dayanarak gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler açısından incelenmiş olup, araştırmanın yürütülmesinin etik açıdan <b>uygun</b> olduğu kararına varılmıştır.	
	<b>KARAR NO: KOU HADYEK 1/6-2016</b>	<b>KARAR TARİHİ: 21.01.2016</b>

<b>ETİK KURUL ÜYELERİ</b>			
<b>UNVANI/ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ</b>	<b>BİRİMİ</b>	<b>TOPLANTIYA KATILMA</b>	<b>KARARA KATILMA İMZA</b>
<b>Prof. Dr. Hüsnü EFENDİ</b> Başkan	Kocaeli Üniversitesi (KOU) Tıp Fakültesi Nöroloji AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
<b>Doç. Dr. Mine ŞEHİRALTI</b> Başkan Vekili, Raportör	KOU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Deontoloji AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
<b>Prof. Dr. Tijen UTKAN</b> Üye	KOU Deney Hayvanları Araştırma Birimi, Tıp Fakültesi Farmakoloji AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
<b>Doç. Dr. Ülkem CİLASUN</b> Üye	KOU Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input checked="" type="checkbox"/> Katılmadı	
<b>Yrd. Doç. Dr. Fevzi UÇKAN</b> Üye	KOU Fen-Edebiyat Fakültesi Genel Biyoloji AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
<b>Prof. Dr. Güner ULAK</b> Üye	KOU Tıp Fakültesi Farmakoloji AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
<b>Prof. Dr. Zafer CANTÜRK</b> Üye	KOU Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD	<input type="checkbox"/> Katıldı <input checked="" type="checkbox"/> Katılmadı	
<b>Prof. Dr. Melda YARDIMOĞLU YILMAZ</b> Üye	KOU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
<b>Doç. Dr. Murat KASAP</b> Üye	KOU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
<b>Veteriner Hekim Cüneyt Özer</b> Üye	KOU Deney Hayvanları Araştırma Birimi	<input checked="" type="checkbox"/> Katıldı <input type="checkbox"/> Katılmadı	
<b>Veteriner Hekim Akın Ziya ÜNAL</b> Üye	Hayvan Hakları Derneği Veterinerler Odası	<input type="checkbox"/> Katıldı <input checked="" type="checkbox"/> Katılmadı	
<b>Asiye ASLAN</b> Üye	Emekli Öğretmen	<input type="checkbox"/> Katıldı <input checked="" type="checkbox"/> Katılmadı	

## ÖZET

### **Sıçanlarda Kronik Alkol Uygulamasının Beyin Dokusu Oksidasyonu ve Nörotrofin Düzeyleri Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması**

**Amaç:** Kronik alkol kullanımı karaciğer ve beyin başta olmak üzere vücutta birçok organ/sistemin işleyişini bozmakta ve bazı durumlarda kalıcı hasarlar oluşturmaktadır. Bu çalışma kapsamında etanolün beyin dokusu BDNF, NT-3, NT-4, AOPP, 8-OHdG ve IL-1 $\beta$  düzeyleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışmada 6 aylık Wistar Albino sıçanlar kullanıldı. Salin grubu (SG) (n=8) kronik alkol grubu (KAG) (n=8) ve kronik sukroz grubu (KSG) (n=8) olmak üzere toplam 3 adet hayvan grubu oluşturuldu. SG'na 8 hafta süreyle haftada 5 gün sadece salin gavaj yoluyla verildi. Herhangi bir tedavi almamıştır. KAG'na haftada 5 gün olmak üzere 4 gr/kg %20'lik alkol 8 hafta süreyle gavaj yoluyla verildi. KSG'na haftada 5 gün olmak üzere %5'lik sukroz 8 hafta süreyle gavaj yoluyla verildi. Verilen miktar alkolün kalori eşdeğeri olarak hesaplandı. Biyokimyasal analizler ELISA yöntemiyle gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Korteks, beyin sapı ve hipokampus dokuları ve serum BDNF düzeylerinde gruplar arası istatistiksel bir anlamlılık bulunmadı. Kortekste NT-3 düzeylerinde KSG'da sırasıyla SG ve KAG'larına göre anlamlı bir artış gözlemlendi (p=0,009, p= 0,049). Beyin sapında NT-3 düzeylerinde KSG'da sırasıyla SG ve KAG'larına göre anlamlı bir azalma gözlemlendi (p=0,003, p= 0,016). Beyin sapında NT-4 düzeylerinde KSG'da sırasıyla SG ve KAG'larına göre anlamlı bir azalma gözlemlendi (p<0,0001, p= 0,002). AOPP düzeylerinde serumda SG'na göre KSG'nda anlamlı bir düşüş gerçekleşti (p=0,029). DNA hasarı göstergesi olan 8-OHdG düzeylerinde serumda SG'na göre KSG'nda anlamlı bir düşüş gerçekleşti (p=0,009). Hipokampus dokusu IL-1 $\beta$  düzeyleri incelendiğinde SG'na göre KSG'nda anlamlı bir düşüş vardır (p=0,002).

**Sonuç:** Etanolün direkt olarak beyne ve hatta periferik dokulara bir etkisi gözlenmemekle beraber, bunun sebebi olarak etanola maruziyet süresinin kısa gelmiş olabileceğinden söz edilebilir. İlginç bir sonuç ise kalori eşdeğeri olarak düşünülen sukrozun özellikle korteks ve beyin sapı dokularında ve serum sonuçları ışığında da periferik dokularda etkileri olduğunu söylemek mümkündür.

**Anahtar Sözcükler:** BDNF, NT-3, NT-4, AOPP, 8-OHdG, IL-1 $\beta$ , etanol, sukroz

## ABSTRACT

### **Chronic Administration of Alcohol in Rats to Evaluate The Effects on Brain Tissue Oxidation and Neurotrophin Levels**

**Objective:** Chronic alcohol use disrupts the functioning of many organs/ systems in the body, especially in the liver and brain, and in some cases creates permanent damage. The aim of this study is to investigate the effect of ethanol oxidative stress on the levels of BDNF, NT-3, NT-4, AOPP, 8-OHDG and IL-1 $\beta$  in brain tissue.

**Method:** Six months old Wistar Albino rats were used in the study. There are 3 groups in total, namely Saline group (SG), chronic alcohol group (CAG) and chronic sucrose group (CSG). Our work lasted 8 weeks. SG: These animals have not received any treatment. CAG: These animals were given 5 g/kg of 20% alcohol by gavage for 5 days per week. CSG: These animals were given 5% sucrose by gavage for 5 days per week. The amount given is calculated as the calorie equivalent of alcohol. The parameters of our study were also analyzed using ELISA kits.

**Results:** There was no statistically significant difference between groups in cortex, brain stem and hippocampus tissues and serum BDNF levels. There was a significant increase in cortex NT-3 levels in KSG compared to SG and CAG, respectively ( $p= 0,009$ ,  $p= 0,049$ ). There was a significant decrease in KSG NT-3 levels in brain stem compared to SG and CAG, respectively ( $p= 0,003$ ,  $p= 0,016$ ). There was a significant decrease in KSG NT-4 levels in brain stem compared to SG and CAG, respectively ( $p<0.0001$ ,  $p= 0.002$ ). At AOPP levels, there was a significant decrease in serum in CSG according to SG ( $p= 0.029$ ). At the 8-OHDG level, which is a DNA damage indicator, there was a significant decrease in serum in CSG according to SG ( $p= 0.009$ ). When the levels of IL-1 $\beta$  in the hippocampal tissue were examined, there was a significant decrease in CSG relative to SG ( $p = 0.002$ ).

**Conclusions:** Although ethanol has no direct effect on the brain and even peripheral tissues, it can be said that the duration of exposure to ethanol may have been short. Interestingly, it is possible to say that sucrose, which is thought to be the equivalent of calories, is especially affected in the tissues of the cortex and brain stem and in the peripheral tissues in the light of serum results.

**Key Words:** BDNF, NT-3, NT-4, AOPP, 8-OHdG, IL-1 $\beta$ , ethanol, sucrose

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Dr.Öğr.Üyesi F. Ceyla ERALDEMİR'e, ilgisini ve önerilerini göstermekten kaçınmayan Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr. Hale MARAL KIR'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Doktora eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan değerli hocalarım Prof.Dr. Sevinç KUŞKAY'a, Prof.Dr. Meltem DİLLİOĞLUGİL'e ve Prof.Dr. Mustafa Baki ÇEKMEN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamın deney aşamasında ve değerlendirmesindeki katkılarından dolayı Doç.Dr. Ayşe KARSON'a ve Dr.Sertan ARKAN'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Arş.Gör.Esra ACAR'a, Arş.Gör.Fatih HUNÇ'a, Uzm.Dr.Tuğba KUM'a ve İrem YAVAŞ'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili dostlarım Dr. Sema KURNAZ ÖZBEK ve Dr. Sabriye KARADENİZLİ'ye çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anında olduğu gibi eğitimim boyunca yanımda olan, sevgi ve ilgileriyle bana sürekli destek olan başta kızım ve eşim olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Özgür Doğa ÖZSOY**  
**KOCAELİ, Eylül 2018**

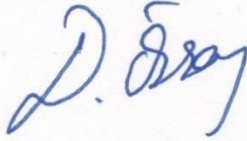
## TEZİN AŞIRMA OLMADIĞI BİLDİRİSİ

Tezimde başka kaynaklardan yararlanılarak kullanılan yazı, bilgi, çizim, çizelge ve diğer malzemeler kaynakları gösterilerek verilmiştir. Tezimin herhangi bir yayından kısmen ya da tamamen aşırma olmadığını ve bir İntihal Programı kullanılarak test edildiğini beyan ederim.

14/ 09/ 2018

Özgür Doğa ÖZSOY

İmza





## TEZ DENETLEME LİSTESİ

Tez, aşağıdaki denetimler yapılarak tamamlanmıştır.

- Kapak ve iç kapak sayfalarında BİLİM UZMANLIĞI ya da DOKTORA şeklinde elde edilen unvanlar yazıldı (Kapak sayfasına danışman adı yazılmamalıdır).
- Kapak sayfasına mezun olunan PROGRAMIN (Anabilim dalının değil) adı yazıldı.
- Tez kapağı sırt kısmına kılavuzda belirtilen çizimde (yazının yönüne dikkat!) ad, program, yıl yazıldı.
- Onay sayfası uygun çizimde hazırlandı (kazanılan unvanlar BİLİM UZMANLIĞI ya da DOKTORA olmalıdır) imzalatıldı (Enstitü Müdürü'nün imzası da gereklidir, imzaların aynı renk kalemle atılmasına dikkat edilmelidir).
- Dizinler kılavuzda belirtildiği gibi sıralandı.
- Ön sayfalara i, ii, iii şeklinde Roma rakamları konuldu.
- Sayfa numaraları kılavuzda belirtildiği şekilde konuldu.
- Sayfa düzeni kılavuzda belirtildiği şekilde yapıldı.
- Ana metin yazı boyutu 12 olacak biçimde basıldı.
- Dipnot yazı boyutu 10 olacak şekilde basıldı.
- Ana metin satır aralığı 1.5 olacak şekilde yazıldı.
- Kaynaklar abecesel sıralamaya göre yazıldı.
- Kaynak gösterme ilkelerine ve yazım kurallarına uyuldu.
- Ekler kılavuzda belirtildiği gibi verildi.

14/ 09/ 2018

Dr.Öğr. Üyesi F.Ceyla ERALDEMİR

İmza

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	iii
ETİK KURUL .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vi
TEŞEKKÜR .....	vii
TEZİN AŞIRMA OLMADIĞI BİLDİRİSİ.....	viii
TEZ DENETLEME LİSTESİ .....	ix
İÇİNDEKİLER.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
ÇİZİMLER DİZİNİ .....	xviii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xx
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Alkoller.....	1
1.1.1. Alkol Kullanım Bozuklukları .....	1
1.1.2. Dünyada Alkol Kullanım Bozuklukları.....	2
1.1.3. Türkiye’de Alkol Kullanımı Bozuklukları .....	2
1.2. Etanol Metabolizması .....	2
1.2.1. Alkol Dehidrogenaz.....	3
1.2.2. Asetaldehit Dehidrogenazlar .....	4
1.2.3. Asetatın Metabolizması .....	4
1.2.4. Mikrozomal Etanol Oksitleyici Sistem .....	5
1.2.4.1. CYP2E1 .....	6
1.2.4.2. P450 Enzimlerinin İndüksiyonu .....	7
1.2.5. Etanol Metabolizmasının Enerji Verimi.....	7
1.3. Etanol Metabolizmasının Toksik Etkileri.....	8
1.3.1. Artmış NADH/NAD <sup>+</sup> Oranından Kaynaklanan Etanolün Akut Etkileri.....	8

1.3.1.1 Yağ Asit Metabolizmasındaki Değişiklikler .....	9
1.3.1.2. Alkol İle İndüklenen Ketoasidoz.....	10
1.3.1.3. Laktik Asidoz, Hiperürisemi ve Hipoglisemi.....	10
1.3.2. Asetaldehit Toksisitesi.....	11
1.4. Etanolün Farmakolojik Etkileri .....	11
1.4.1.Etanol İntoksikasyonu .....	12
1.4.2. Akut İntoksikasyonun Tedavisi .....	12
1.4.3. Tolerans ve Fiziksel Bağımlılık.....	12
1.4.4. Yoksunluk Sendromu .....	13
1.5. Etanol ve Santral Sinir Sistemi.....	13
1.5.1. Gama-aminobütirik asid (GABA).....	14
1.5.2. Glutamat .....	16
1.5.3. Dopamin .....	17
1.5.4. Norepinefrin (Noradrenalin).....	18
1.5.5. Serotonin.....	18
1.5.6. Asetilkolin .....	19
1.6. Nörotrofik Faktörler .....	20
1.6.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF).....	22
1.6.2. Nörotrofin-3 (NT-3) .....	25
1.6.3. Nörotrofin-4/5 (NT-4/5) .....	26
1.7. Serbest Radikaller.....	27
1.8. İleri Düzey Okside Protein Ürünleri (AOPP).....	30
1.9. 8-hidroksideoksiguanin .....	30
1.10. Sitokinler .....	31
1.10.1. İnterlökin -1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) .....	32
2. AMAÇ .....	34
3. YÖNTEM.....	37

3.1. Hayvan Deneylerinin Yapılması .....	37
3.1.1. Salin Grubu.....	37
3.1.2. Kronik Alkol Grubu .....	37
3.1.3. Kronik Sukroz Grubu .....	37
3.2. Kan ve Beyin Dokularının Toplanması .....	38
3.3. Doku Homojenizasyonu .....	38
3.4. Doku Protein Tayini .....	38
3.5. ELISA Kitlerinin Çalışılması .....	38
3.6. Kullanılan Kimyasal Malzemeler ve Cihazlar.....	38
3.6.1. Kimyasal Malzemeler.....	38
3.6.2. Cihazlar.....	39
3.7. İstatistiksel Analiz .....	39
4. BULGULAR .....	40
4.1. ELISA Bulguları.....	40
4.1.1. Beyin Korteks Dokusu BDNF, NT-3, NT-4, AOPP, 8-OHdG ve IL-1 $\beta$ Düzey Tayini Bulguları .....	40
4.1.1.1. Beyin korteks dokusu BDNF düzey tayini bulguları.....	40
4.1.1.2. Beyin korteks dokusu NT-3 düzey tayini bulguları .....	41
4.1.1.3. Beyin korteks dokusu NT-4 düzey tayini bulguları.....	42
4.1.1.4. Beyin korteks dokusu AOPP düzey tayini bulguları .....	43
4.1.1.5. Beyin korteks dokusu 8-OHdG düzey tayini bulguları .....	44
4.1.1.6. Beyin korteks dokusu IL-1 $\beta$ düzey tayini bulguları .....	45
4.1.2. Beyin Sapı Dokusu BDNF, NT-3, NT-4, AOPP, 8-OHdG ve IL-1 $\beta$ Düzey Tayini Bulguları .....	46
4.1.2.1. Beyin sapı dokusu BDNF düzey tayini bulguları .....	46
4.1.2.2. Beyin sapı dokusu NT-3 düzey tayini bulguları .....	47
4.1.2.3. Beyin sapı dokusu NT-4 düzey tayini bulguları .....	48
4.1.2.4. Beyin sapı dokusu AOPP düzey tayini bulguları.....	49

4.1.2.5. Beyin sapı dokusu 8-OHdG düzey tayini bulguları .....	50
4.1.2.6. Beyin sapı dokusu IL-1 $\beta$ düzey tayini bulguları.....	51
4.1.3. Hipokampus Dokusu BDNF, NT-3, NT-4, AOPP, 8-OHdG ve IL-1 $\beta$ Düzey Tayini Bulguları.....	52
4.1.3.1. Hipokampus dokusu BDNF düzey tayini bulguları .....	52
4.1.3.2. Hipokampus dokusu NT-3 düzey tayini bulguları .....	53
4.1.3.3. Hipokampus dokusu NT-4 düzey tayini bulguları .....	54
4.1.3.4. Hipokampus dokusu AOPP düzey tayini bulguları .....	55
4.1.3.5. Hipokampus dokusu 8-OHdG düzey tayini bulguları.....	56
4.1.3.6. Hipokampus dokusu IL-1 $\beta$ düzey tayini bulguları .....	57
4.1.4. Serum BDNF, NT-3, NT-4, AOPP, 8-OHdG ve IL-1 $\beta$ Düzey Tayini Bulguları .....	58
4.1.4.1. Serum BDNF düzey tayini bulguları .....	58
4.1.4.2. Serum NT-3 düzey tayini bulguları .....	59
4.1.4.3. Serum NT-4 düzey tayini bulguları .....	60
4.1.4.4. Serum AOPP düzey tayini bulguları.....	61
4.1.4.5. Serum 8-OHdG düzey tayini bulguları .....	62
4.1.4.6. Serum IL-1 $\beta$ düzey tayini bulguları .....	63
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER .....	70
KAYNAKLAR.....	71
ÖZGEÇMİŞ.....	85

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- 2D-PAGE: İki Boyutlu Poliakrilamid Jel Elektroforezi
- 5-HT: Serotonin
- 8-OHdA: 8-hidroksideoksiadenozin
- 8-OHdG: 8-hidroksideoksiguanin
- 8-OH-Gua: 8-hidroksiguanin
- ACS: Asetil KoA Sentetaz
- ACTH: Adrenokortikotropik Hormon
- ADH: Alkol Dehidrogenaz
- AIDS: Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
- ALDH: Aldehit Dehidrogenaz
- AMPA:  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxalepropionic acid
- AOPP: İleri Düzey Okside Protein Ürünleri
- ATP: Adenozin Trifosfat
- BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
- BZD: Benzodiazepin
- C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>: Sukroz
- C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O: Asetaldehit
- Ca<sup>2+</sup>: Kalsiyum İyonu
- cc: Santimetre Küp
- CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O: Etanol
- CH<sub>3</sub>COOH: Asetik Asit
- CO<sub>2</sub>: Karbondioksit
- COX-2: Siklooksijenaz Tip 2
- Cu<sup>+2</sup>: Bakır İyonu
- CYP2E1: Sitokrom P2E1
- dk: dakika
- DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
- DSM: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
- ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
- ERK: Hücre Dışı Sinyal Düzenleyici Kinaz
- ETZ: Elektron Taşıma Zinciri
- FAPyG: 2,6-diamino-4-hidroksi-5-formamidoprimidin

g: Gram  
GABA: Gama Amino Bütirik Asit  
GİS: Gastrointestinal Sistem  
GLUT: Glukoz Transporter  
GPCR: G-Protein Bağlı Reseptörler  
H<sub>2</sub>O: Su  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Hidrojen Peroksit  
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein  
HNO<sub>2</sub>: Nitrik Asit  
HOCl: Hipokloröz Asit  
IFN: İnterferon  
IL: İnterlökin  
İNOS: Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentaz  
KAG: Kronik Alkol Grubu  
KAK: Kronik Alkol Kullanımı  
kDA: Kilo Dalton  
kg:Kkilogram  
Km: Michaelis Konstantı  
KoA: Koenzim A  
KSG: Kronik Sukroz Grubu  
L: Litre  
L-AP4: L-2-amino-4-phosponobutyric acid  
LC: Locus Coeruleus  
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein  
LOO : Lipit Peroksil  
LOOH: Lipit Peroksit  
LTP: Uzun Süreli Potansiyalizasyon  
M: Molarite  
MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase  
MEOS: Mikrozomal Etanol Oksitleyici Sistem  
mg: Miligram  
mL: Mililitre  
mM: Mili Molar  
mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit

NAD: Nikotinamid Adenin Dinükleotid  
NADH: İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid  
NADPH: Dihidronikotinamid- Adenin Nükleotit Fosfat  
ng: Nanogram  
NGF: Sinir Büyüme Faktörü  
NMDA: N-Metil-D-Aspartat  
nmol: Nanomol  
NO : Nitrik Oksit  
NO<sub>2</sub> : Nitrojen Dioksit  
NT-3: Nörotrofin-3  
NT-4: Nörotrofin-4  
O<sub>2</sub><sup>-</sup> : Süperoksit  
O<sub>2</sub>: Oksijen  
O<sub>3</sub>: Ozon  
OAA: Oksaloasetat  
OH : Hidroksil  
p75<sup>NTR</sup>: Nörotrofin Reseptör p75  
PARS: Poli ADP-Riboz Sentetaz  
PBS: Fosfat Tampon Çözeltisi  
pg: Pikogram  
pH: Hidrojen İyonu Konsantrasyonu  
PI-3K: Fosfotidil İnozitol 3 Kinaz  
PLCγ: Fosfolipaz C Gama  
RNT: Reaktif Nitrojen Türleri  
RO : Alkoksil  
Ro15-4513: Benzodiazepin Parsiyel İnvers Agonisti  
ROO : Peroksil  
ROT: Reaktif Oksijen Türleri  
rpm: Dakikadaki Devir Sayısı (Revolution per minute)  
SG: Salin Grubu  
SGLT: Sodyum Bağımlı Glukoz-Ko Transporter  
sit. p450: Sitokrom p450  
SSS: Santral Sinir Sistemi  
TCA: Krebs Döngüsü



TNF: Tümör Nekroz Faktör

Trk R: Tirozin Kinaz Reseptörleri

UV: Ultraviyole

V66M: Valine (66) Methionine (Val66Met)

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

WHO: Dünya Sağlık rgt (World Health Organisation)

WSP: Withdrawal Syndrome Prone

WSR: Withdrawal Syndrome Resistant



## ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 1. 1. Etanol metabolik yolu .....	3
Çizim 1. 2. Etanol metabolizması ve asetatın kullanımı .....	5
Çizim 1. 3. Asetat'ın Asetil KoA'ya aktivasyonu .....	5
Çizim 1. 4. Endoplazmik retikulumda MEOS tarafından katalizlenen reaksiyon .....	6
Çizim 1. 5. Sitokrom P450 enzimlerinin genel yapısı .....	6
Çizim 1. 6. Etanolün Karaciğer lipit metabolizması üzerine akut etkileri .....	9
Çizim 1. 7. Pronörotrofinlerin ve olgun nörotrofinlerin bağlanma özellikleri ve biyolojik aktiviteleri.....	21
Çizim 1. 8. Nörotrofin-reseptör etkileşmeleri .....	22
Çizim 1. 9. BDNF' nin etki mekanizması .....	24
Çizim 4. 1. Gruplara göre sıçanların korteks dokusu BDNF düzeyleri .....	40
Çizim 4. 2. Gruplara göre sıçanların korteks dokusu NT-3 düzeyleri.....	41
Çizim 4. 3. Gruplara göre sıçanların korteks dokusu NT-4 düzeyleri.....	42
Çizim 4. 4. Gruplara göre sıçanların korteks dokusu AOPP düzeyleri .....	43
Çizim 4. 5. Gruplara göre sıçanların korteks dokusu 8-OHdG düzeyleri .....	44
Çizim 4. 6. Gruplara göre sıçanların korteks dokusu IL-1 $\beta$ düzeyleri .....	45
Çizim 4. 7. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu BDNF düzeyleri .....	46
Çizim 4. 8. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu NT-3 düzeyleri .....	47
Çizim 4. 9. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu NT-4 düzeyleri .....	48
Çizim 4. 10. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu AOPP düzeyleri .....	49
Çizim 4. 11. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu 8-OHdG düzeyleri.....	50
Çizim 4. 12. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu IL-1 $\beta$ düzeyleri.....	51
Çizim 4. 13. Gruplara göre sıçanların hipokampus dokusu BDNF düzeyleri.....	52
Çizim 4. 14. Gruplara göre sıçanların hipokampus dokusu NT-3 düzeyleri.....	53
Çizim 4. 15. Gruplara göre sıçanların hipokampus dokusu NT-4 düzeyleri.....	54
Çizim 4. 16. Gruplara göre sıçanların hipokampus dokusu AOPP düzeyleri .....	55
Çizim 4. 17. Gruplara göre sıçanların hipokampus dokusu 8-OHdG düzeyleri.....	56
Çizim 4. 18. Gruplara göre sıçanların hipokampus dokusu IL-1 $\beta$ düzeyleri .....	57
Çizim 4. 19. Gruplara göre sıçanların serum BDNF düzeyleri .....	58
Çizim 4. 20. Gruplara göre sıçanların serum NT-3 düzeyleri .....	59
Çizim 4. 21. Gruplara göre sıçanların serum NT-4 düzeyleri .....	60
Çizim 4. 22. Gruplara göre sıçanların serum AOPP düzeyleri.....	61

Çizim 4. 23. Gruplara göre sıçanların serum 8-OHdG düzeyleri.....	62
Çizim 4. 24. Gruplara göre sıçanların serum IL-1 $\beta$ düzeyleri.....	63



## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. 1. ADH izoenzimleri .....	4
Çizelge 4. 1. Gruplara göre sıçanların korteks dokusu BDNF düzeyleri .....	40
Çizelge 4. 2. Gruplara göre sıçanların korteks dokusu NT-3 düzeyleri .....	41
Çizelge 4. 3. Gruplara göre sıçanların korteks dokusu NT-4 düzeyleri .....	42
Çizelge 4. 4. Gruplara göre sıçanların korteks dokusu AOPP düzeyleri.....	43
Çizelge 4. 5. Gruplara göre sıçanların korteks dokusu 8-OHdG düzeyleri.....	44
Çizelge 4. 6. Gruplara göre sıçanların korteks dokusu IL-1 $\beta$ düzeyleri.....	45
Çizelge 4. 7. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu BDNF düzeyleri.....	46
Çizelge 4. 8. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu NT-3 düzeyleri.....	47
Çizelge 4. 9. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu NT-4 düzeyleri.....	48
Çizelge 4. 10. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu AOPP düzeyleri .....	49
Çizelge 4. 11. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu 8-OHdG düzeyleri .....	50
Çizelge 4. 12. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu IL-1 $\beta$ düzeyleri .....	51
Çizelge 4. 13. Gruplara göre sıçanların hipokampüs dokusu BDNF düzeyleri .....	52
Çizelge 4. 14. Gruplara göre sıçanların hipokampüs dokusu NT-3 düzeyleri .....	53
Çizelge 4. 15. Gruplara göre sıçanların hipokampüs dokusu NT-4 düzeyleri .....	54
Çizelge 4. 16. Gruplara göre sıçanların hipokampüs dokusu AOPP düzeyleri.....	55
Çizelge 4. 17. Gruplara göre sıçanların hipokampüs dokusu 8-OHdG düzeyleri .....	56
Çizelge 4. 18. Gruplara göre sıçanların hipokampüs dokusu IL-1 $\beta$ düzeyleri.....	57
Çizelge 4. 19. Gruplara göre sıçanların serum BDNF düzeyleri.....	58
Çizelge 4. 20. Gruplara göre sıçanların serum NT-3 düzeyleri.....	59
Çizelge 4. 21. Gruplara göre sıçanların serum NT-4 düzeyleri.....	60
Çizelge 4. 22. Gruplara göre sıçanların serum AOPP düzeyleri).....	61
Çizelge 4. 23. Gruplara göre sıçanların serum 8-OHdG düzeyleri .....	62
Çizelge 4. 24. Gruplara göre sıçanların serum IL-1 $\beta$ düzeyleri .....	63

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Alkoller

Etanol, metanol ve etilen glikol, tıbben önemli olan alkoller olmakla birlikte keyif verici içecek olarak kullanılan ve ‘‘içki’’ olarak ifade edilen alkollü içecek, alkol olarak etanol içermektedir (Guyton ve Hall 2011). Metanol ve etilen glikol ise düşük miktarda kullanımları bile toksikolojik zehirlenme tablolarına neden olabilen, bu nedenle de kronik kullanıma uygun olmayan alkollerdir (Lieberman 2014).

Alkol çok eski çağlardan beri yatıştırıcı, ilaç, keyif verici ve uyuşturucu olarak kullanılan ve bağımlılık yapma potansiyeli yüksek olan bir maddedir (WHO 2014).

Kronik alkol kullanımına bağıli etkilerin beyin dahil birçok organda hasar oluşturduğu gözlemlenmektedir. Alkol kullanım bozuklukları, fiziksel ve ruhsal bozukluklara neden olabilmektedir (Chikritzhs ve diğ. 2001).

### 1.1.1. Alkol Kullanım Bozuklukları

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM)-5’te tanımlandığı şekilde; alkol kullanım bozukluğu kişinin fiziksel ve davranışsal sağılığının aile, iş ve sosyal hayatının uyumunu bozacak şekilde sık ve yüksek miktarda alkol (etanol) kullanmaktır (DSM-5).

Alkol kullanım bozukluğu tanısı aşağıdakilerden en az ikisinin son 12 ay içerisinde gerçekleşmesi durumunda konulabilir (DSM-5) :

- Alkolün amaçlanandan daha uzun süre ya da miktarda alınması,
- Kullanımı azaltmak ya da bırakmak için başarısız çabalar gösterilmesi,
- Alkol elde etmek, kullanmak veya etkilerinden kurtulmak için gereksiz zaman harcanması,
- Alkol kullanmak için güçlü bir özlem ve istek duyulması,
- Hayatta üstlenilen sorumlulukların yerine getirilememesine rağmen alkol kullanımına devam etmek,
- Alkolün etkisi nedeniyle oluşan sosyal ya da kişiler arası sorunlara rağmen kullanmaya devam etmek,
- Alkol kullanımı nedeniyle önemli sosyal ya da mesleki etkinliklerden vazgeçmek ya da azaltmak,
- Fiziksel tehlikeli durumlara rağmen alkol kullanmaya devam etmek,
- Alkol kullanımı neden olduğu ya da şiddetlenir olması muhtemel kalıcı veya tekrarlayan fiziksel ya da psikolojik sorunu olduğu bilgisine rağmen kullanmaya devam etmek.

Alkol kullanımı, yaralanmalar, fiziksel ve davranışsal hastalıklar, gastrointestinal rahatsızlıklar, kanserler, kalp damar hastalıkları, immünolojik bozukluklar, akciğer hastalıkları, kas ve iskelet sistemi rahatsızlıkları, düşük doğum ağırlığı ve artmış düşük riski gibi 200'den fazla değişik hastalık ve rahatsızlığa neden olmaktadır (WHO 2014).

Her ne kadar 200'den fazla hastalıkla ilişkilendirilse de alkol kullanımının en çok zarar verdiği organımız beyindir. Alkol beyinde oluşturduğu yapısal değişiklikler dışında beyin fizyolojik fonksiyonlarını da bozmaktadır. Alkol kullanımı; beyin glikoz metabolizmasına, beyin kan akımına ve de çeşitli nörotransmitterlerin metabolizmasına etki etmektedir. Bu gibi etkileri dolayısıyla alkol kullanımının manik hastalıklarla da ilişkisi olduğu birçok araştırmacı tarafından ortaya koyulmuştur (Guyton ve Hall 2011, DSM-5).

### **1.1.2. Dünyada Alkol Kullanım Bozuklukları**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2014 yılı raporuna göre dünya genelinde en az 140 milyon kişide alkol kullanım bozukluğu olduğu bildirilmektedir (WHO 2014). Alkol kullanımı dünyanın pek çok bölgesinde ciddi bir morbidite ve mortalite sebebi oluşturmaktadır. 2012'de dünyada alkol kullanımından kaynaklanan 3,3 milyon ölüm meydana geldiği belirtilen raporda, alkol tüketiminin sadece bağımlılığa neden olmadığı, aynı zamanda siroz ve bazı kanser türlerinin de aralarında bulunduğu 200'den fazla hastalığın gelişmesi riskine yol açtığı belirtilmiştir. Dünyada alkolden kaynaklanan ölümlerin erkeklerde %7,6, kadınlarda ise %4 oranında olduğu raporlanmıştır (WHO 2014).

### **1.1.3. Türkiye'de Alkol Kullanımı Bozuklukları**

WHO'nun 2014 yılında 194 ülkede yürüttüğü araştırmanın raporuna göre Türkiye'de nüfusun %2,7'sinin alkole bağlı rahatsızlıklar yaşadığı belirtilmektedir (WHO 2014).

Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan Türkiye'de Hastalık Yüku çalışmasına göre ülkemizde alkolün zararlı etkileri dolayısıyla gelişen hastalıklar en çok 15-29 yaş grubundadır. Alkol kullanımına bağlı ölüm nedenleri olarak en sık inme ve iskemik kalp rahatsızlıkları gözlemlenmiştir. Alkol kullanımına bağlı diğer en önemli ölüm nedenleri ise hipertansif kalp hastalıkları, karaciğer sirozu ve trafik kazaları olarak bildirilmektedir (Başara 2004).

## **1.2. Etanol Metabolizması**

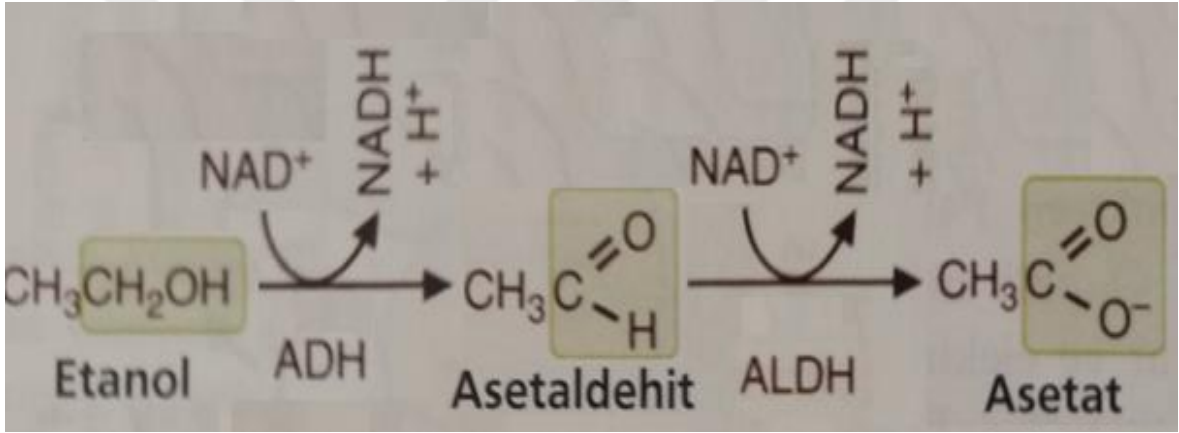
Etanol küçük bir molekül olduğundan pasif difüzyon ile bağırsaktan kolayca emilir. Oral alınan etanolün yaklaşık %5'i gastrik mukoza hücrelerinden emilerek metabolize

olmaktadır. Geriye kalan etanol ise direk kan dolaşımına geçmekte ve % 90 kadarı karaciğerde metabolize edilmekte, geri kalan kısım da metabolizasyona uğramadan akciğerler ve böbrekler yoluyla atılmaktadır (Guyton ve Hall 2011, Smith 2004).

Etanol metabolizmasında görev alan enzimler alkol dehidrogenaz (ADH), asetaldehit dehidrogenaz (ALDH) ve mikrozomal etanol oksitleyici sistem (MEOS)'dir.

### 1.2.1. Alkol Dehidrogenaz

Karaciğerde etanol metabolizması, sitozolik bir enzim olan ADH'nin  $NAD^{+}$ 'ı  $NADH$ 'a indirgemesi ve etanolün asetaldehide okside edilmesi ile başlar (Çizim1.1). Asetaldehit metabolize edilerek uzaklaştırılmaz ise asetaldehidin karaciğer üzerindeki toksik etkileri artar ve kan dolaşımına girerek diğer dokular üzerine de toksik etkiler gösterebilir (Lieberman 2014).



**Çizim 1. 1.** Etanol metabolik yolu (Lieberman 2014)

ADH enzim ailesi 6 farklı izoenzim formu içermektedir (Çizelge 1.1). Etanol küçük bir molekül olup, yüksek konsantrasyonlarında ADH izoenzimlerinin bir çoğu tarafından non-spesifik olarak metabolize edilebilir. ADH1 izoenzimi, etanole en yüksek özgüllüğü olan izoenzim formudur. İnsanlar ADH1 için, her biri allelik varyantlar sergileyen 3 gene sahiptirler (Smith 2004).

**Çizelge 1. 1.** ADH izoenzimleri (Lieberman 2014)

Sınıf	Gen	Alt Birim	Doku Dağılımı
I	ADH1	$\alpha$	En bol karaciğer ve böbreküstü bezlerinde bulunur. Böbrek, Akciğer, kalın ve ince bağırsak, göz, ovaryum, kan damarlarında daha düşük düzeydedir. Beyin veya kalpte bulunmaz.
	ADH2	$\beta$	
	ADH3	$\gamma$	
II	ADH4	$\pi$	Birincil olarak karaciğer, sindirim kanalında daha az düzeyde
III	ADH5	$\chi$	Çok yaygın olsa da karaciğer ağırlıklı, Germinal hücrelerde bulunan yegâne izoenzim
IV	ADH7	$\sigma$	En yüksek düzeyi üst sindirim kanalı, dişeti ve ağız, özofagus, mideye kadar. Karaciğerde bulunmaz.
V	ADH6	-	Fetal karaciğerde bulunur.

ADH1 karaciğerde yüksek miktarda bulunur ve karaciğerdeki tüm çözümlü proteinlerin yaklaşık %3'ü ADH1 enzimidir. ADH1 genellikle karaciğer alkol dehidrogenazı olarak adlandırılır. Bu nedenle de etanol başlıca karaciğerde metabolize edilmektedir (Smith 2004).

### 1.2.2. Asetaldehit Dehidrogenazlar

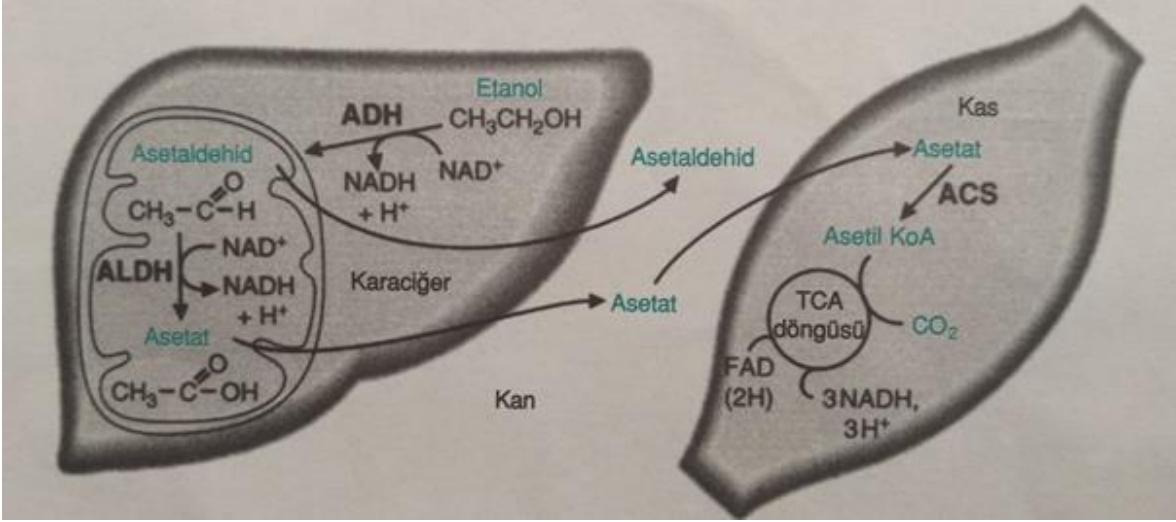
Asetaldehit ALDH enzimi aracılığıyla NADH ve asetata okside edilir (Çizim1.1). İnsan karaciğerinde asetaldehitin %80'inden fazlası mitokondriyal ALDH tarafından metabolize edilir ve asetaldehite olan affinitesi ve spesifitesi yüksektir (Smith 2004).

Asetaldehit oksidasyonunun geri kalan kısmının çoğu sitozolik ALDH yoluyla olmaktadır. ALDH'lar değişik organik alkoller, toksinler ve kirleticilerin de metabolizasyonunda görev alırlar (Lieberman 2014).

### 1.2.3. Asetatın Metabolizması

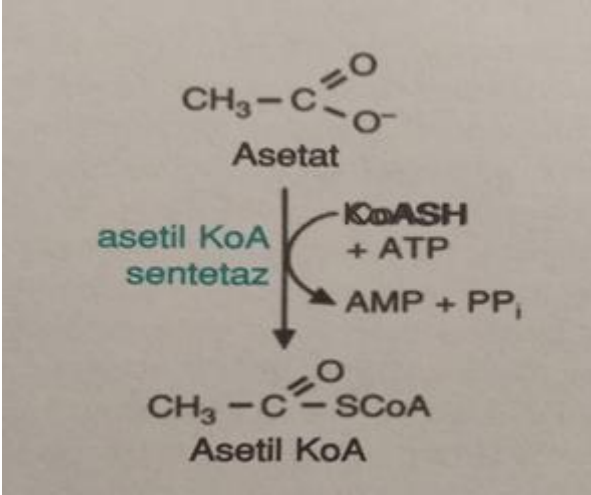
Asetat, toksik olmayan bir metabolizma ürünüdür. Karaciğerde asetil KoA'ya aktiveşebilen asetat; Krebs (TCA) döngüsüne veya yağ asit sentez yoluna girebilir. Ancak, karaciğerde üretilen asetatın çoğu kan dolaşımına geçer ve iskelet kasları ve diğer dokularda asetil KoA'ya dönüşürler (Çizim 1.2).





**Çizim 1. 2.** Etanol metabolizması ve asetatin kullanımı (Lieberman 2014)

Asetatin asetil KoA'ya aktivasyonu asetil KoA sentetaz (ACS) tarafından katalizlenir (Çizim 1.3). Karaciğerde sitozolik bir enzim olan ACS I temel izoformu kolesterol ve yağ sentezinin yolları için asetil KoA üretir. Bu yollara giren asetat, kolesterol veya insülinin düzenleyici kontrolü altındadır (Lieberman 2014).

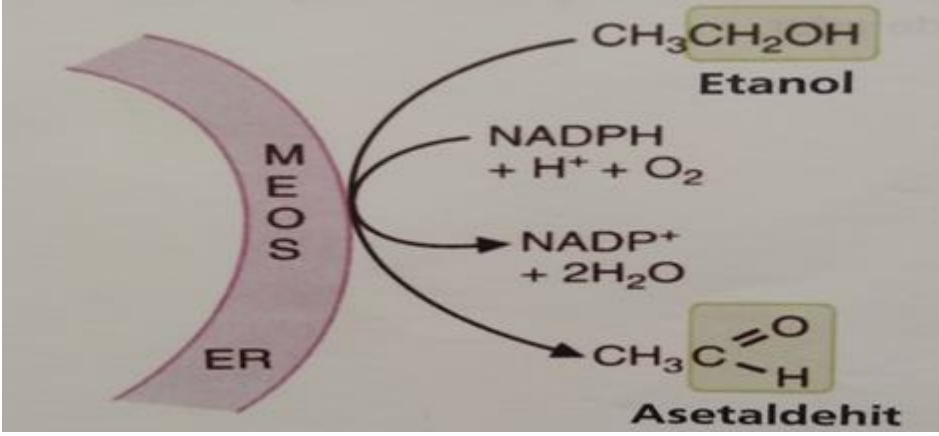


**Çizim 1. 3.** Asetat'ın Asetil KoA'ya aktivasyonu (Lieberman 2014)

Asetat diğer dokular tarafından da alınır ve okside edilir. Özellikle kalp ve iskelet kasında mitokondri matriksinde yüksek konsantrasyonda mitokondriyal ACS II izoformunun etki etmesiyle asetil KoA direkt olarak TCA'ya girebilir ve CO<sub>2</sub>'e oksitlenebilir (Smith 2004, Lieberman 2014).

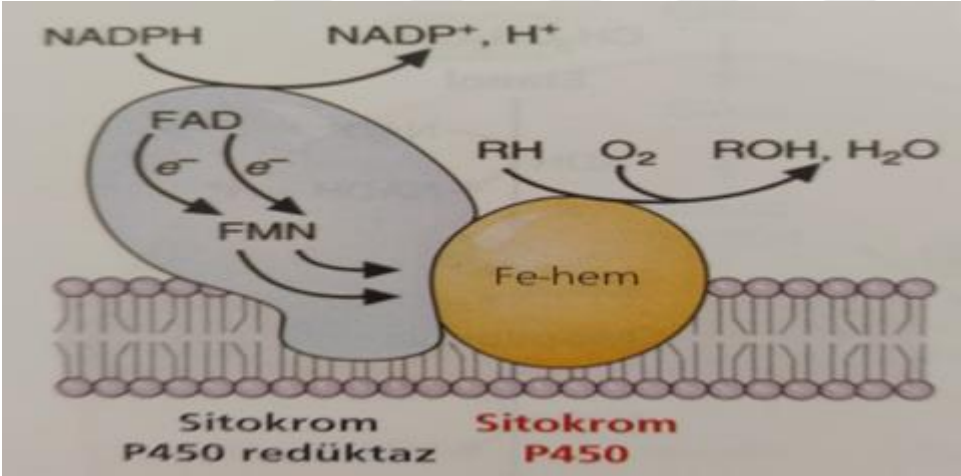
#### 1.2.4. Mikrozomal Etanol Oksitleyici Sistem

Karaciğerde diğer başlıca etanol oksidasyon yolu etanolü asetaldehide okside eden MEOS'dir (Çizim1.4).



**Çizim 1. 4.** Endoplazmik retikulumda MEOS tarafından katalizlenen reaksiyon (Lieberman 2014)

Bir mikrozomal enzim olan sitokrom P450 birleşik fonksiyonlu oksidaz izoenzimi (CYP2E1) bir elektron alıcısı olarak  $\text{O}_2$  ve ilave bir elektron vericisi olarak NADPH'ı kullanarak etki gösterir. Orta düzeyde alkol alan bireylerde etanolün oksidasyonunun % 10-20'sinde bu enzim etkilidir (Çizim1.5) (Lieberman 2014).



**Çizim 1. 5.** Sitokrom P450 enzimlerinin genel yapısı (Lieberman 2014)

Tüm sitokrom P450 enzimlerinin içerdiği iki katalitik protein alt birimden birisi; NADPH (sitokrom P450 redüktaz)'dan elektronları transfer eden bir elektron verici redüktaz sistem iken, diğeri sitokrom P450'dir.  $\text{O}_2$  ve etanol bağlanma yerleri içeren Sitokrom P450 proteini, bağlanma sonrası tepkimeyi gerçekleştirir (Guyton ve Hall 2011)

#### 1.2.4.1. CYP2E1

MEOS sitokrom P450 enzimlerinin üst ailesinin bir parçası olup, bunların hepsi benzer oksidatif reaksiyonları katalize ederler. Memelilerde üst aile içinde en az 10 farklı gen ailesi ve 100 farklı sitokrom P450 izoenziminden daha fazlası da bu gen aileleri içinde

bulunur. Her izoenzim diğer izoenzimlerle yapısal ilişkilerine göre bir sınıflandırılmaya dahil edilir. Etanole en yüksek aktiviteye sahip izoenzim CYP2E1 olarak isimlendirilir. Değişik p450 izoenzimleri arasında birçok özgül örtüşme vardır. Etanol birkaç diğer p450 izoenzim tarafından da okside edilir. MEOS tüm P450 enzimlerinin kombine etanol oksitleyici aktivitesini ima eder.

CYP2E1 etanol için ADH1 aile üyelerinden çok daha yüksek Km değerine sahiptir. Dolayısıyla, fazla miktarda etanol içildiğinde, etanol CYP2E1 vasıtasıyla metabolize edilir (Smith 2004, Lieberman 2014).

#### **1.2.4.2. P450 Enzimlerinin İndüksiyonu**

Kronik etanol tüketimi CYP2E1 düzeylerini yaklaşık 5-10 kat artırır. Etanol kullanımına bağlı olarak endoplazmik retikulumda etanol metabolizmasıyla direkt alakası olmayan sit P450 enzimlerinin de proliferasyonu gerçekleşir (Smith 2004).

CYP2E1 transkripsiyonel, post-transkripsiyonel ve post-translasyonel olarak düzenlenebilmektedir. Aktif olarak alkol kullanıcılarında CYP2E1 mRNA düzeyleri artmaktadır. Genellikle substratları tarafından P450 enzimlerinin indüksiyon mekanizması; substratın intraselüler reseptör proteine bağlanması ve böylece aktifleşen substrat-reseptör kompleksinin hedef gende kendisine ait yanıt elementine bağlanması ile gerçekleşmektedir. CYP2E1 indüksiyonu kan dolaşımından etanol uzaklaştırılmasını artırır; fakat ürün olarak oluşturduğu asetaldehitin ALDH'lar tarafından metabolize edilebileceği düzeyi aşması durumunda hepatik hasar riskini arttırmaktadır. Kan dolaşımına geçen asetaldehidin artan miktarları, diğer dokulara geçerek hasar oluşumuna neden olabilmektedir. Ayrıca, sitokrom P450 enzimleri serbest radikal üretimine neden olduğundan, olası oksidatif stres hepatik hasar ve dolayısıyla siroza da neden olabilmektedir (Guyton ve Hall 2011, Lieberman 2014).

#### **1.2.5. Etanol Metabolizmasının Enerji Verimi**

Etanolden asetat oluşumu esnasında elde edilecek adenzin trifosfat (ATP) düzeyi etanol metabolizması yoluna bağlı olarak değişmektedir. Sitolik ADH ve mitokondriyal ALDH'nin kullanıldığı metabolik yolda, bir sitozolik ve bir mitokondriyal NADH ile en fazla 5 ATP elde edilebilir. TCA döngüsü ve elektron taşıma zinciri (ETZ)'de asetil KoA'nın oksidasyonu 10 yüksek enerjili fosfat bağın oluşumuna yol açar. Ancak, asetatın asetil KoA'ya aktivasyonu esnasında 2 ATP harcandığından, toplam enerji verimi 13 mol ATP / mol etanol olur.

CYP2E1 tarafından etanolün asetaldehide oksidasyonu esnasında ise 2,5 ATP'ye eşdeğer NADPH tüketildiğinden, bu yolla metabolize edilen her mol etanol için net 8 mol ATP elde edilmektedir(Lieberman 2014).

### **1.3. Etanol Metabolizmasının Toksik Etkileri**

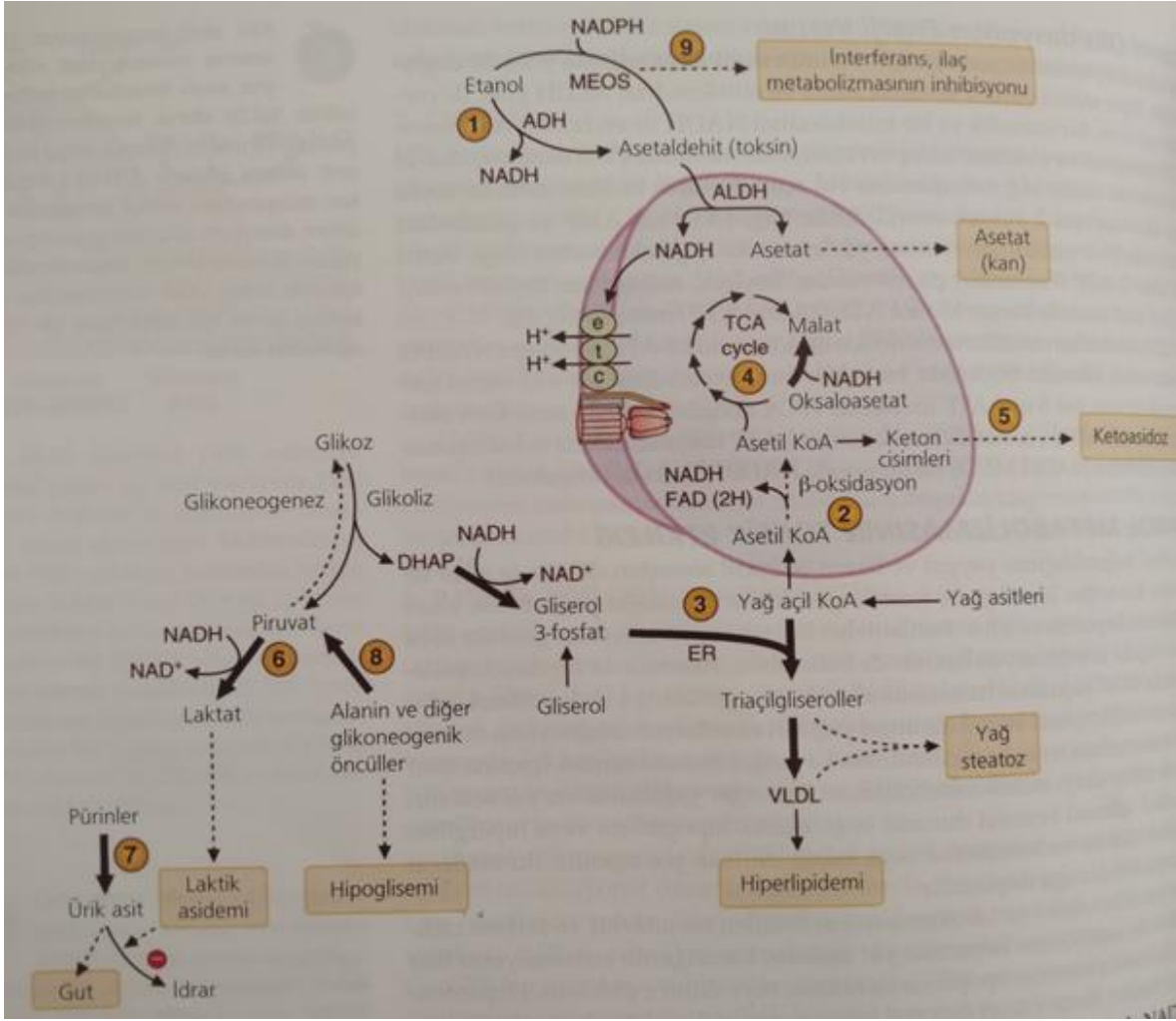
Kronik alkol bağımlılığının yaygın ve bazen ölümcül sonuçları ortaya çıkan karaciğer hastalıkları; karaciğer yağlanması, alkol ile indüklenen hepatitis ve siroz olarak görülebilir. Bunlar bir kişide tek başına meydana gelebilirken, kombinasyon halinde de bulunabilir.

Bununla birlikte, etanol alımı yağ asit oksidasyon inhibisyonu ve triaçilgliserol sentezinin uyarılması dahilinde karaciğer metabolizması üzerinde akut etkilere de sahip olup, karaciğer yağlanmasına yol açabilir. Bunun dışında, alkol tüketimi besinsel duruma bağlı olarak hipoglisemi veya hiperglisemiye neden olabilir ve ketoasidoz ya da laktik asidoza yol açabilir. Bu etkilerin geri dönüşümlü olduğu düşünülmektedir (Smith 2004).

Etanol metabolizmasından üretilen asetaldehit ve serbest radikaller, alkol kullanımı ile indüklenen hepatite yol açabilir, karaciğerde enflamasyonu olması durumunda hücreler apoptozis veya nekroza gidebilir. Hepatositlerde diffüz hasar; fibrozis ile karakteristik siroza yol açabilir, karaciğerin normal yapısı ve kan akımı bozulur, karaciğer fonksiyonlarını bozulur ve sonuç olarak karaciğer yetmezliği gelişebilir (Guyton ve Hall 2011).

#### **1.3.1. Artmış NADH/NAD<sup>+</sup> Oranından Kaynaklanan Etanolün Akut Etkileri**

Oral etanol alımının akut etkilerinin çoğu karaciğerde artmış NADH/NAD<sup>+</sup> oranından kaynaklanır (Çizim1.6).



**Çizim 1. 6.** Etanolün Karaciğer lipit metabolizması üzerine akut etkileri (Liebermann 2014)

Düşük düzeylerde etanol alınmasında, etanol oksidasyon hızı alınan etanol ve elektron transport zinciri (ETZ)'nde tekrar okside edilen NADH oranı tarafından düzenlenir. NADH, ADH veya ALDH'nin çok etkin bir inhibitörü değildir ve ATP, ADP ve ya AMP ile diğer feedback düzenleme yoktur. Sonuç olarak, sitozol ve mitokondride üretilen NADH birikme eğiliminde olup, NADH/NAD<sup>+</sup> oranının yüksek düzeylere çıkması söz konusudur (Çizim1.6, halka 1). Serbest radikaller veya asetaldehit mitokondride hasar oluşturur ise NADH/NAD<sup>+</sup> oranı artmaktadır (Smith 2004, Lieberman 2014).

### 1.3.1.1 Yağ Asit Metabolizmasındaki Değişiklikler

Etanol oksidasyonundan meydana gelen yüksek NADH/NAD<sup>+</sup> oranı yağ asitlerinin oksidasyonunu inhibe edip, karaciğerde yağ asidi birikimine sebep olur (Çizim1.6, halka 2-3). Bu yağ asitleri gliserol-3-fosfat ile birleşerek triaçilgliserollere esterleşir. Artmış NADH/NAD<sup>+</sup> oranı glikoliz bileşiklerinden gliserol-3-p sentezinin artmasına neden

olmaktadır. Triaçilgliseroller karaciğerde VLDL yapısına katılarak birikirler ve daha sonrada kan dolaşımına geçerek alkol ile indüklenen hiperlipidemiye yol açarlar (Lieberman 2014).

Birkaç kadeh içki hepatik yağ birikmesine yol açabilirken, kronik alkol tüketiminde karaciğer yağlanması fazlasıyla artabilir. Endoplazmik retikulumda yağ açıl KoA transferazlar tarafından yağ asitlerinin triaçilgliserollere yeniden esterefikasyonu artar (Çizim1.6). Çünkü transferazlar mikrozomal enzimlerdir, MEOS indüklenirken bu enzimler etanol tüketimiyle indüklenir. Bunların bir sonucu olarak karaciğer yağlanır (hepatik steatozis) (Lieberman 2014).

Yağ asitlerinin kaynağı besinsel yağ, karaciğerde sentezlenen yağ asitleri ve ya yağ doku depolarından salınan yağ asitleri olabilir. Alkol tüketimi sonrası epinefrin salınması dolayısıyla yağ doku lipolizi artmaktadır (Smith 2004).

### **1.3.1.2. Alkol İle İndüklenen Ketoasidoz**

Okside olan yağ asitleri asetil KoA ve sonra keton cisimlerine çevrilir. Yeterli NADH, etanol ve yağ asitleri oksidasyonundan üretildiğinden TCA döngüsünde asetil KoA oksitlenmesine ihtiyaç kalmaz. Çok yüksek NADH/NAD<sup>+</sup> oranı TCA döngüsünde oksaloasetat (OAA)'ın hepsini malata gönderdiği için sitratı sentez edecek olan sitrat sentetazı çalıştıracak OAA düzeyleri çok düşük kalır (Çizim1.6, halka 4). Asetil KoA TCA döngüsü yerine keton cisimleri sentezi yoluna girer (Smith 2004).

Keton cisimleri yüksek oranda üretilmesine rağmen, diğer dokularda keton metabolizması tercih edilen asetat yakıtı ile kısıtlanır. Dolayısıyla keton cisimlerinin kan derişimi normal açlık haline göre çok daha yüksek olabilir (Guyton ve Hall 2011).

### **1.3.1.3. Laktik Asidoz, Hiperürisemi ve Hipoglisemi**

Çok yüksek NADH/NAD<sup>+</sup> oranının diğer bir sonucu laktat dehidrogenaz reaksiyonundaki dengenin laktat yönüne kayması olup, laktik asidoz meydana gelir (Çizim1.6, halka 6). Kan laktat artışı böbrek tarafından ürik asit atılımını azaltabilir (Çizim1.6, halka 7). Bundan dolayı, gut hastalarının aşırı miktarda alkol tüketmemesi tavsiye edilir. Pürinlerin artan yıkımı da hiperürisemik duruma katkı yapabilir (Smith 2004).

Artmış NADH/NAD<sup>+</sup> oranı alkol tüketen aç bir kişide hipoglisemiye de yol açabilir (Çizim1.6, halka 6-8). Alanin ve laktat glukoneogeneze piruvat şeklinde giren başlıca glukoneojenik moleküllerdir. Yüksek NADH/NAD<sup>+</sup> oranı laktat dehidrogenaz dengesini laktata kaydırır, böylece alaninden oluşan piruvat laktata çevrilir ve glukoneogeneze

giremez. Yüksek NADH/NAD<sup>+</sup> oranı OAA ve gliserol gibi diğer başlıca glikoneojenik öncüllerin glukoneojenik yola girmesini de engeller (Lieberman 2014).

Bunların aksine bir öğün yemek ile alkol tüketimi geçici bir hiperglisemiye yol açabilir, yüksek NADH/NAD<sup>+</sup> oranı olasılıkla gliseraldehit-3-P dehidrogenaz basamağında glikolizi inhibe edebilir (Smith 2004, Lieberman 2014).

### 1.3.2. Asetaldehit Toksisitesi

Kronik alkol tüketiminin toksik etkilerinin birçoğu ADH'lar ve MEOS her ikisi ile etanolden üretilen asetaldehit birikmesinden kaynaklanır. Asetaldehit karaciğerde birikir ve yüksek doz alkol tüketimi sonrası kan dolaşımına salınır. Ayrıca asetaldehit bileşiği oldukça reaktiftir ve “adducts” (katma bileşikler) oluşumu ilgisinde amino gruplara, sülfüdril gruplara, nükleotidlere ve fosfolipitlere kovalent olarak bağlanır. Bu katma bileşikler karaciğer protein sentezinde bir azalmaya yol açarak, karaciğerde artmış serbest radikal oluşumu ve hasarı, karaciğer sirozuna ve karaciğer fonksiyon kaybına yol açar (Smith 2004).

Alkol kullanımı dozlarına göre; 1 kadeh/gün düşük doz, 2 kadeh/gün orta doz ve >4 kadeh/gün yüksek doz kullanım olarak adlandırılmaktadır. Ortalama olarak 10 g alkol içeren 1 kadeh içki; %5 alkol içeren bira için 355 mL, %12,5 alkol içeren şarap için 150 mL ve alkol oranı >%40 içkiler için 45 mL'ye tekabül etmektedir.(Guyton ve Hall 2011).

### 1.4. Etanolün Farmakolojik Etkileri

Etanol doza bağlı olarak başta santral sinir sistemi (SSS) olmak üzere birçok organ ve doku sistemi üzerine etki yapar.

**Santral Sinir Sistemi:** Etanol SSS üzerinde yaygın depresyon yapar. Ufak dozda sedasyon ve öfori oluşturur. Disinhibisyona bağlı olarak davranışsal eksitasyona neden olur. Alkol, kognitif yeteneklerde azalma yapar, beceri isteyen işlerde hata oranını artırır. Serebellar fonksiyonu bozar (Mukherjee 2013).

**Kardiyovasküler Sistem:** Etanol, cilt damar yatağında vazodilatasyon yapar, periferik damar rezistansını düşürür, ciltte kızarma yapar, terlemeyi ve ciltten ısı kaybını artırır. Ufak veya aşırı dozda kalp atış hızını azaltabilir. Orta miktarda alındığında kan basıncının düşmesine bağlı olarak gelişen refleks sempatik uyarı, kalp hızını ve atış hacmini artırabilir (Fernandez-Sola 2015).

**Solunum Sistemi:** Ufak ve orta dozdaki alkol, solunum merkezini stimüle eder ve solunumu hızlandırır. Aşırı dozda alkol ise solunumu deprese eder (Guyton ve Hall 2011).

**Gastrointestinal Sistem:** Etanol midede gastrin ve hidroklorik asit salgısını artırır. Aşırı dozda alkol bulantı ve kusmaya neden olur (Rocco ve diğ. 2014).

**Diğer etkileri:** Alkol, hipofiz arka lobundan antidiüretik hormon salgılanmasını inhibe ederek diüretik etki yapar. Oksitosin salgılanmasını inhibe ederek oksitosinin uterus kası üzerindeki büzücü etkisini azaltır. Adrenal medulladan adrenalin ve noradrenalin salgılanmasını artırır. Yüksek dozda ACTH ve kortikosteroid salgılanmasını stimüle eder. Erkeklerde plazma testosteron düzeyini azaltır (Kayaalp 1998, Fleming ve diğ. 2001).

#### **1.4.1. Etanol İntoksikasyonu**

Kişisel farklılıklar ve etanol alım hızına bağlı olarak intoksikasyon belirtileri değişmektedir. Hafif belirtiler çoğu insanda 500 mg/L de ortaya çıkarken, psikomotor bozukluklar ise 1000-1500 mg/L arasında oluşur. Derin intoksikasyon, anestezi ve koma ise 2500 mg/L ve üzerinde görülür. Ölüm, solunum depresyonuna bağlı olarak 5000 mg/L ve üzerinde ortaya çıkar (Kayaalp 1998).

Barbitüratlar ve diğer sedatifler, benzodiazepinler (BZD), fenotiazinler, opioidler, çoğu antidepresan ve birçok öksürük ve soğuk algınlığı ilaçları alkolle beraber kullanıldığında etkileri potansiyalize olur (Kayaalp 1998, Kalant ve Khanna 1998).

#### **1.4.2. Akut İntoksikasyonun Tedavisi**

Tedavi, etanolün vücuttan atılımını hızlandırmak veya etkilerini önlemek amacıyla yapılır. Metabolik uzaklaştırma çok hızlandırılmazken, hemodiyaliz, ölümlü sonuçlanabilecek acil durumlarda etanolün etkilerini ortadan kaldırmak için tercih edilmektedir. Farmakolojik olarak ciddi olmayan intoksikasyonlarda etanolün etkilerini geri çevirmeye çalışılmaz. Çok fazla etkili olmamakla birlikte derin koma gibi ciddi intoksikasyonlarda SSS stimülanları sıklıkla kullanılırlar (Kalant ve Khanna 1998).

#### **1.4.3. Tolerans ve Fiziksel Bağımlılık**

Sürekli alkol tüketimi tolerans gelişmesine neden olmakta ve süreç içerisinde aynı etki için daha fazla miktarda alkol tüketmek gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Bu, hem metabolik tolerans sonucu karaciğerde hızlı oksidasyon olması hem de sinir sisteminde fonksiyonel toleransın gelişmesinin bir yansımasıdır. Fonksiyonel tolerans SSS duyarlılığında meydana gelen gerçek bir değişimdir. Tolerans gelişmiş bireylerde gastrik boşalmadaki gecikme daha az görüldüğü için absorpsiyon daha hızlıdır. Buna karşın, etanolün dağılımında bir değişiklik olmaz (Kayaalp 1998, Fleming v e diğ. 2001).

Deneyisel çalışmalarda, sadece etanolün kendisinin değil, genetik faktörlerin, çevresel ve kişisel faktörlerin, etanole benzer etki gösteren ilaçların da etanole karşı tolerans



gelişmesinin hız ve derecesini etkilediği gösterilmiştir. Toleransın altında yatan nöronal mekanizmalar serotonin, glutamat, asetilkolin, vazopresin, dopamin, GABA reseptörleri, özellikle septum ve hipokampustaki öğrenme ve bellekle ilgili yollardır. Gelişen tolerans, fiziksel bağımlılığa paralel olarak ortaya çıkar. Fiziksel bağımlılık, etanol alımının azalması veya kesildiği durumlarda yoksunluk sendromu şeklinde ifade edilen fizyolojik bir hastalıktır (Kalant ve Khanna 1998, Fleming v e diğ. 2001).

#### **1.4.4. Yoksunluk Sendromu**

Etanolün beynin çeşitli bölgelerinde nöronal eksitabiliteyi ve spontan aktiviteyi deprese etmesinden itibaren etanolün etkilerini dengelemeye yönelik adaptasyonlar gelişir. Alkol alımı süresince bu etkiye tolerans vardır. Alkol yoksunluğu durumunda hiperaktivite ortaya çıkar. Bunun şiddeti ve süresi alkol alımının şiddeti ve süresine bağlıdır. Alkolün tek bir toksik dozunda ya da bir gecelik içki ile meydana getirdiği fizyolojik değişiklikler de nöronal hipereksitabilitenin bir derecesidir. Kronik olarak birkaç hafta veya ay alkol alımı sonrasında alkol aniden kesilirse veya alkol alımı azaltılırsa yoksunluk reaksiyonu oluşabilir. Yoksunluktan 2-3 gün sonra farklı semptomlarla gözlenen bir aşama görülür. Belirtileri; deliryumla beraber hiperaktivite, halüsinasyon, ateş, hipertermi, aşırı vazodilatasyon ve şiddetli taşikardidir. Bu basamakta tedaviye rağmen bazen ölüm görülebilir. Uzun süreli intoksikasyon ve erken yoksunluk sırasında rebound olarak -adrenajik reseptör hipersensitivitesi meydana gelebilir (Kalant ve Khanna 1998, Fleming v e diğ. 2001).

Yoksunluk sendromunun tedavisi yoksunluğun şiddetine bağlıdır. Ciddi vakalarda “klordiazepoksit” ve “diazepam” gibi uzun süreli benzodiazepinler irritabiliteyi, tremor ve uykusuzluğu azaltmada etkilidir. Semptomlar adreno reseptör agonisti “klonidin” tarafından hafifletilebilir. Fenotiazinler konvülsiyonları engelleyemez ve riski artırır bu yüzden bazı durumlarda antikonvülsanlar gerekebilir. Antikonvülsan benzodiazepinlerden “karbamazepin” bu durumlarda etkili olabilir (Kalant ve Khanna 1998, Fleming v e diğ. 2001).

#### **1.5. Etanol ve Santral Sinir Sistemi**

Etanolün farmakolojik etkilerinden büyük oranda SSS nöronları ile etkileşmesi sorumludur. Yeterince yüksek konsantrasyondaki etanol, SSS'deki tüm dokuları ve hücreleri birbirinden farklı derecelerde etkiler. Düşük konsantrasyonlarda etanol, hipokampus, hipotalamus ve çıkan retikular formasyon gibi ön beyin için önemli uyarılma mekanizmalarını tetikler. Düşük doz etanolün (10-20 g) ilk etkisi santral orijinli yüzeyel

vazodilatasyondur. Bu olay preoptik alan ve anterior hipotalamustaki termoregülatör merkezlerin fonksiyonlarının bozulması ile ilgilidir. Daha sonra deri kızarıır, ısınır ve terleme ile deriden ısı kaybı artar. Vazodilatasyon periferik arteriyal rezistansın düşmesine ve taşikardiye neden olur. Etanolün hipotalamik etkilerinin sonucu olarak da hidroklorik asidin gastrik sekresyonu ile birlikte gastrointestinal motilite artar. Düşük doz etanol, bireylerde genellikle relaksasyon ve hafif sedasyon yapar. Eğer etanol yavaşça intravenöz infüzyon şeklinde verilirse, total dozun sürekli artması, sedasyon ve uyku artışı ile sonuçlanır ve en son olarak anestezi ve koma oluşur. Düşük doz etanol entellektüel yetenekleri bozmaz. Yüksek dozlarda entellektüel yeteneklerin bozulmasının yanı sıra mental fonksiyonların bozulması, karar vermede eksiklik, risk almada artış ve konfüzyon görülebilir (Kalant ve Khanna 1998).

Kronik etanol tüketimi bütün beyin sistemlerinde olmasa da çoğu yapının fonksiyonunu ve morfolojisini değiştirir. Etanol, hayvanlarda ve insanlarda diensefalon ve medial temporal lob yapılarında, bazal ön beyin, frontal korteks, serebellum morfolojisi ve fonksiyonlarında belirgin değişiklikler meydana getirir. Örneğin etanolün kognitif süreçte meydana getirdiği bozukluklar, mezensefalik ve kortikal yapıların fonksiyonlarındaki nöropatolojik değişikliklerle ilişkilidir (Fadda ve Rosetti 1998).

Etanolün santral etkilerinden tek bir sistemin sorumlu olmadığı, tersine santral sinir sisteminde birçok hedefi etkilediği kesin olarak bilinmektedir. Bazı nörotransmitter sistemlerdeki selektif farmakolojik uygulamaların etanol alımını ve etanol yoksunluk sendromu şiddetini azalttığı bildirilmiştir (Nevo ve Hamon 1995).

Nörokimyasal olarak orta düzeyde tüketilen etanolün GABAerjik, serotonerjik, dopaminerjik, kolinerjik ve opiaterjik nöronal sistemleri selektif olarak etkilediği bildirilmektedir (Eckardt ve diğ. 1998).

### **1.5.1. Gama-aminobütirik asid (GABA)**

GABA beynin ana inhibitör nöromedyatörüdür. GABA salıveren (GABAerjik) nöronlar beynin ve daha az olarak omuriliğin her tarafına yayılmıştır. Postsinaptik membranda GABA<sub>A</sub> reseptörleri, aynı moleküler kompleks içinde bulunan klorür kanalları ile kenetlenmiş durumdadır (Kayaalp 1998). Normalde GABA membran eksitabilitesini azaltarak, klor iyonunun hücre içine girişini ve akson terminalinden dışarı çıkışını artırır. Düşük doz etanolün GABA- benzodiazepin reseptör/klor kanal kompleksinin etkilerini artırdığı bildirilmiştir. Etanolün meydana getirdiği bu artış yüksek konsantrasyonlarda daha belirgindir ve etanol intoksikasyonunun davranışsal ve psikolojik birçok belirtisini ortadan

kaldırabilen BZD parsiyel invers agonisti (Ro15-4513) tarafından önlenebilir (Kalant ve Khanna 1998).

GABAerjik ve glutamaterjik sistemlerin nöroadaptasyonları akut ve kronik etanolün etkilerinde önemli rol oynamaktadır. Kronik alkol alımı, GABAerjik fonksiyonların azalması ve glutamaterjik fonksiyonların artması ile ilişkili olarak etanol toleransına ve bağımlılığın öncülük eder. Kronik etanolün GABA ve glutamat transportunda yaptığı adaptasyonu incelemek için yapılan bir çalışmada, serebral kortekste kontrol grubuna göre fark gözlenmezken, hipokampus ve hipotalamus'ta bazı taşıyıcıların seviyelerinde artma gözlenmiştir. Ayrıca serebral kortekste GABA re-uptake hızında azalma olduğu bildirilmiştir (Devaud 2001). Bir başka çalışmada akut etanol alımının ve ekzojen GABA uygulamasının hepatic GABA-transport proteinin mRNA ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bundan yola çıkarak GABAerjik aktivitedeki artmanın, akut etanol kullanımının sonucu olarak GABA transport sisteminin transkripsiyon aşamasındaki değişikliklerden meydana geldiği ileri sürülmüştür (Gong ve diğ. 1999).

Davranış çalışmaları, GABAmimetik ilaçların etanolün sedatif ve koordinasyon bozukluğu oluşturan etkilerini potansiyelize ederken, buna karşın GABA antagonistleri ve invers agonistlerinin bu etkileri hafiflettiğini göstermiştir (Alan ve Harris 1987). Ro15-4513, yüksek dozda etanolün spontan lokomotor aktivite üzerindeki depresan etkisini, düşük dozdaki stimulan etkisine dokunmadan bloke eder (Becker 1988). Ayrıca GABA<sub>A</sub> reseptörleri ve guanin nükleotid bağlayıcı proteinle birleşmiş GABA<sub>B</sub> reseptörleri de etanolün GABAerjik sistemin aracılık ettiği santral etkilerine katkıda bulunmaktadır. Bu sonuçlar GABA<sub>A</sub> reseptör kompleksinin etanolün santral etkisinde önemli role sahip olduğunu göstermektedir (Nevo ve Hamon 1995).

Biyokimyasal ve elektrofizyolojik çalışmalarda akut etanol intoksikasyonu sırasında fare ve sıçan beyinlerinde düşük afiniteli GABA<sub>A</sub> reseptör dansitesinde artma olduğu bulunmuştur (Ticku ve Burch 1980).

Alkolik withdrawal syndrome prone (WSP) ve withdrawal syndrome resistant (WSR) farelerde yapılan bir çalışmada kronik etanol uygulaması ile her iki türde de  $\gamma 3$  mRNA'nın arttığını,  $\alpha 1$  mRNA'nın WSP farelerde azalırken, WSR farelerde bu etkinin görülmediğini,  $\alpha 6$  mRNA'nın ise WSR tipi farelerde azalırken, WSP tipi farelerde ise azalmadığını göstermişlerdir (Buck ve diğ. 199). Buna karşılık, beş günden fazla sürekli etanol inhale ettirilen farelerde mRNA'nın 1 alt tiplerinde belirgin bir artış bulmuşlardır, ama bu artış etanol inhalasyonunun kesilmesinden sekiz saat sonra tekrar normal seviyesine dönmüştür. Son yıllarda yapılan bir çalışmada GABAerjik nöroaktif steroidlerin

GABA<sub>A</sub> reseptör duyarlılığında artışla beraber etanole bağlı davranış değişikliklerinde önemli rolü olduğu gösterilmiş ve bunun alkolizme karşı yeni tedavi yöntemleri geliştirmede önemli bir sonuç olduğu bildirilmiştir (Hirouchi ve diğ. 1993, Morrow ve diğ. 2001). İnsan genetik çalışmaları bazı GABA(A) alt birimi genlerinin alkol bağımlılığı oluşmasında önemli role sahip olduğunu ileri sürmektedir (Loh ve Ball 2000).

Sonuç olarak etanolün, santral GABAerjik nörotransmisyon üzerindeki etkileri kabul edilmekle birlikte bunun mekanizmasını tamamen açıklamak zordur. Yüksek doz akut etanolün genellikle GABAerjik transmisyonu kolaylaştırdığı, buna karşın kronik etanolün ise bunun zıttı etki oluşturduğu gözlenmiştir. Ancak kronik etanol uygulanmasıyla ilişkili olarak gelişen tolerans/bağımlılık fenomenine GABAerjik sistemdeki uzun süreli değişikliklerin katkıda bulunup bulunmadığı hala tartışmalıdır (Nevo ve Hamon 1995).

### **1.5.2. Glutamat**

Glutamat, beyindeki majör eksitator nörotransmitterdir ve glutamat reseptörlerinin NMDA, AMPA, kainat, L-AP4 olmak üzere dört alt tipi vardır. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu, reseptöre bağlı katyon kanallarını açar, böylece sodyum ve kalsiyum katyonlarının, nöron içine girmesini sağlar. Bu katyonların girişi öğrenme ve bellek proseslerini etkiler, ama en önemli etkileri epileptik krizlere ve nöronal ölüme neden olmalarıdır (Kayaalp 1998, Kalant ve Khanna 1998). Glutamat ile aşırı nöronal stimülasyona bağlı olarak oluşan nöron dejenerasyonuna eksitotoksisite denir. Özellikle kainat alt tipi olmak üzere non-NMDA reseptörlerinin aktivasyonu bu nörotoksisiteye katkıda bulunur. NMDA reseptörlerin stimülasyonu ile intrasellüler kalsiyum katyonunda aşırı bir artış olur ve bu olayın nöronal ölüm ile sonuçlanan nörotoksik süreçte anahtar görevi gördüğü düşünülmektedir. Kronik etanol tüketiminin de sıçanlarda dendritik hipertrofi, hipokampusta ve serebellumda nöronal kayıpla birlikte gözlenen nörotoksisitede rol oynadığı bildirilmiştir. Ayrıca insanlarda serebellar purkinje hücrelerinde dejenerasyon, difüz kortikal ve serebral atrofi ile nöron sayısında ve büyüklüğünde belirgin bir azalma gözlenmiştir (Nevo ve Hamon 1995).

Etanol kullanımının glutamaterjik sistem üzerine etkileri literatürde yoğun olarak araştırılmıştır. Akut etanol uygulaması (20 mM ya da daha yüksek konsantrasyonlarda) glutamat reseptörlerinin NMDA alt tipinde doza bağımlı bir inhibisyona neden olur. Etanol intoksikasyonu sırasındaki öğrenme ve bellekteki bozuklukları NMDA reseptörlerinin inhibisyonu açıklayabilir (Kalant ve Khanna 1998). Çalışmalar bu reseptörlerin etanolün neden olduğu akut kognitif bozukluklara ya da hamilelik sırasında etanolün zararlı

etkilerine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Hoffman ve Tobakoff 1994). Kronik etanol uygulaması NMDA reseptörlerinin sayısını artırır (Hu ve diğ. 1996, Kumari ve Ticku 1998, Hu ve Ticku 1995). Bu up-regülasyon nöronal hipereksitasyonla sonuçlanır ve etanolün nöronal depresan etkilerine karşı oluşan toleransa ve etanol yoksunluğunun majör belirtilerine (tremor, aşırı tendon refleksi ve krizler gibi) katkıda bulunur (Kalant ve Khanna 1998). Kronik olarak etanol uygulanmış hayvanların beyinleri veya hücre kültürlerinde adaptif NMDA reseptör up-regülasyonu olduğu gösterilmiştir. Yoksunluk krizleri NMDA reseptör antagonistleri ile hafifletilebildiğinden dolayı, bu up-regülasyonun etanolün yoksunluk sendromuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Hoffman ve Tobakoff 1994).

Yeterli kan alkol düzeyi oluşturulmuş insanlarda akut etanolün, NMDA reseptör agonistlerin etkisini selektif olarak inhibe ettiği elektrofizyolojik tekniklerle gösterilmiştir. Ayrıca, in-vivo mikrodializ çalışmaları 2 g/kg etanol uygulamasından sonra striatumda ekstraselüler glutamat konsantrasyonunun azaldığını aynı zamanda NMDA'nın lokal uygulamasının meydana getirdiği striatal glutamat salınımının etanol tarafından inhibe edildiğini göstermektedir (Kalant ve Khanna 1998). Bazı çalışmalarda uzun süreli potansiyalizasyon (LTP) gibi sinaptik plastisite ile ilgili olaylarda NMDA reseptörlerinin rolünün olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte hipokampusta etanolün LTP'yi inhibe etmesi, etanolün NMDA aracılı sinaptik aşırım üzerinde yaptığı negatif etkisiyle ilişkilidir. Ayrıca akut, kronik, prenatal etanol uygulamasının öğrenme ve hatırlama üzerindeki olumsuz etkilerinde LTP ile bellek arasındaki muhtemel ilişkinin rolü olduğu düşünülmektedir (Nevo ve Hamon 1995).

### **1.5.3. Dopamin**

SSS'de noradrenalin gibi yaygın olarak bulunan bir katekolamindir. Dopamin, dopaminerjik sinir uçlarında, noradrenerjik sinir uçlarındaki noradrenalin prekürsörü dopamin gibi sentez edilir. Dopaminerjik uçlarda dopamin- hidroksilaz enzimi bulunmaz ve sentez zinciri dopaminde sonlanır (Kayaalp 1998).

Sıçan beyninin belirli bölgelerine yerleştirilen elektrodlarla yapılan elektriksel uyarılar hayvanda "ödüllendirme" (rewarding) veya başka bir deyişle "pozitif pekiştirme" (positive reinforcement) yapabilir; elektrod yerleştirilmiş hayvana pedala basmak suretiyle self-stimülasyon yapma olanağı verilirse, hayvan kendi beynini uyarır ve keyiflenebilir. İnsan beynindeki ödüllendirme noktalarına uyan yerlerin (örneğin septal bölge ve n. caudatus) elektriksel uyarılmasının keyif verici etkisinin olduğu saptanmıştır.

Stimülasyonla oluşan ödüllendirmede, dopaminerjik ve kolinerjik sistemlerle birlikte tam olarak aydınlatılamamış birçok sistemin rol aldığı saptanmıştır (Kayaalp 1998).

Birçok çalışma sıçanların alkolü tüketme isteklerinin de etanolün santral pekiştirici etkisinden dolayı olduğunu göstermektedir. Dopaminerjik sistemin antagonize edilmesinin ödüllendirmeyi azalttığı ve kokainle amfetaminin pozitif pekiştirici etkisini bloke ettiği bilinmektedir. Çeşitli beyin bölgelerinde düşük doz etanolün dopamin turnover'ını ve salınımını artırdığı, buna karşın nucleus accumbens ve striatumda etanol yoksunluğu sırasında dopamin salınımının azaldığı bildirilmiştir. Elektrofizyolojik çalışmalar düşük doz akut etanolün, substantia nigra ve ventral tegmental alanlarda dopamin nöronlarını tetikleme hızını artırdığını göstermiştir (Nevo ve Hamon 1995).

Etanol uygulamasından sonra gelişen dopaminerjik sistemin duyarlılığı büyük olasılıkla katyon akışındaki değişikliklere bağlıdır. Bu değişimler tolerans gelişmesinde ve yoksunluk sendromunda önemli rol oynayabilir. Çünkü etanolün sodyum ve kalsiyum katyon akışları ve asetilkolin salınımı üzerine inhibitör etkisi olduğu bilinmektedir (Kalant ve Khanna 1998, Fleming ve diğ 2001).

#### **1.5.4. Norepinefrin (Noradrenalin)**

SSS'de noradrenerjik nöronların büyük bir kısmının somaları locus coeruleus (LC)'ta toplanmıştır (Kayaalp 1998). Noradrenalin ve dopamin sistemlerinin etanol alımındaki rolü incelenirken her iki parametre beraber değerlendirilmelidir. Dopamin, santral aracılı etanol ödüllendirmesinden sorumlu en önemli nörotransmitter olsa da, LC'ta noradrenerjik aktivitenin inhibisyonu da bu olayda rol oynar. Bu etki dopamin nöronlarının noradrenerjik inhibisyon sırasında salıverilmesi ile bağlantılı olabilir (Nevo ve Hamon 1995).

Birçok çalışma norepinefrin turnover'ının etanol uygulamasından sonra arttığını göstermiştir. Uzun süre etanol uygulaması, hipokampüstan katekolamin salınımını artırırken, serebellar kortekse lokal etanol uygulaması, norepinefrin uptake'ini inhibe etmektedir (Huttunen 1991, Link ve diğ. 1993). Akut etanol uygulamasının norepinefrin üzerinde bifazik etki oluşturduğunu ve düşük dozun (0.2 g/kg) norepinefrin'in hücre dışına akışını artırırken, yüksek dozun (2g/kg) norepinefrin salınımını inhibe ettiğini göstermişlerdir (Rosetti ve diğ 1992).

#### **1.5.5. Serotonin**

Serotonin, (5-hidroksitriptamin, 5-HT), beyindeki nörotransmitter ve nöromodülatör görevi üzerine birçok çalışma yapılmış bir monoamindir (Kayaalp 1998).

İlk olarak 1975'lerde etanolün etkisine tolerans gelişmesinde serotonerjik nörotransmisyonun rolü olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Serebral 5-HT konsantrasyonunun azalmasına neden olan farmakolojik manipulasyonlar, hayvanlarda etanol alımını artırmakta, 5-HT salınımını veya turnover'ını artırmak ise, etanol alınımında azalmaya neden olmaktadır. Serotonerjik nörotransmisyonu artıran, 5-HT prekürsörleri 5-hidroksitriptofan ve triptofan, 5-HT reuptake inhibitörleri, 5-HT salıvericiler ve spesifik 5-HT reseptör antagonistlerinin hem insanda hem de laboratuvar hayvanlarında etanol tüketimini azalttığı bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarının sonuçları klinik bulgularla desteklenmektedir. Alkolik hastalarda 5-HT sisteminin fonksiyonlarında azalma olduğu bulunmuştur. Gerçekten de serotonerjik transmisyonu aktive eden ilaçlar etanol tüketiminde azalma sağlayabilecek terapötik değere sahiptir. Sağlıklı gönüllülerde etanol tüketiminden sonra serebrospinal sıvıda triptofan düzeyi düşer, alkol alımı kesilmiş hastalarda ise serebrospinal sıvıda bazal triptofan düzeyleri ve düşük olan 5 hidroksiindolasetik asit düzeyleri artar, bu da etanol intoksikasyonu sırasında 5-HT sentezinde bir artış olduğunu gösterir (Nevo ve Hamon 1995).

Dopamin ve serotonin arasındaki etkileşme özellikle etanolün santral etkilerini açıklamak için önemlidir. İn vivo mikrodializ çalışmaları sırasında, nucleus accumbens'e lokal veya i.p etanol uygulaması, dopamin ve serotonin salınımını tetikler, sonuçta frontal korteks'ten 5-HT salınır. Ventral tegmental alana 5-HT mikroinjeksiyonu veya eksitatör ajanların dorsal raphe nucleus'a direkt uygulanması nucleus accumbens'de dopamin salınımını artırır (Guan ve McBride 1989 ve Yoshimoto ve McBride 1992). 5-HT<sub>3</sub> antagonistlerinin sistemik veya lokal olarak mikrodializ ile uygulanması etanolün nucleus accumbens'den dopamin salınımı üzerindeki stimüle edici etkilerini hafifletir (Nevo ve Hamon 1995).

### **1.5.6. Asetilkolin**

Asetilkolin; kolinerjik sinir uçlarında reversibl reaksiyon sonucu kolin ile asetilkoenzim A'dan alınan aktif asetil radikalının kolin asetiltransferazın katkısı sonucu birleştirilmesi suretiyle sentezlenir. SSS'de asetilkolin yaygın olarak bulunan bir nörotransmitterdir (Kayaalp 1998).

Kronik etanol alımının öğrenme ve bellek fonksiyonlarında bozukluk yaptığı bilinmektedir. Birçok çalışmada etanolün meydana getirdiği öğrenme fonksiyonlarındaki azalmada asetilkolinin rolü araştırılmıştır. İrreversibl bellek kaybı, konuşma bozukluğu ve disoriyantasyonla karakterize Korsakoff sendromlu kronik alkol bağımlısı kişilerde nucleus

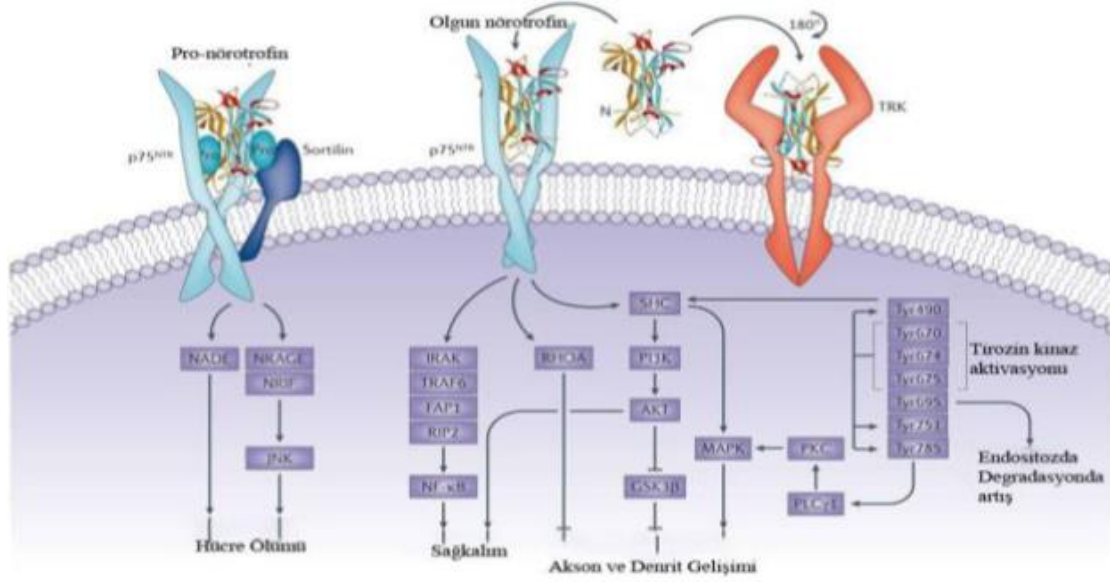
bazalis'teki kolinerjik nöronlarda kayıp belirlenmiştir (Arendt ve diğ. 1983). Hayvanlarda yapılan bir çalışmada, 12 hafta etanol alımından sonra kolinerjik nöronlarda harabiyet gözlemlenmiştir. Ayrıca bazı beyin bölgelerinde 12 hafta sonunda asetilkolin düzeyinde, asetilkolin transferaz ve asetilkolin yıkan asetilkolinesteraz etkinliğinde azalma tespit edilmiştir (Arendt ve diğ. 1988). Diğer bir çalışmada ise, 28 hafta etanol alan sıçanlarda beyin çeşitli bölgelerinde asetilkolin transferaz ve asetilkolinesteraz aktivitesi ile asetilkolin düzeyi düşük bulunmuştur, buna bağlı olarak da asetilkolin sentez ve salınımı ile kolin uptake'i azalmıştır (Arendt ve diğ. 1989).

### **1.6. Nörotrofik Faktörler**

Nörotrofin kelimesi sinir hücresi "nöron" ve beslenme anlamına gelen "trophe" kelimelerinin birleşimidir. Nörotrofin, nöronların sağ kalımını, büyümesini, çoğalmasını ve fonksiyonlarını etkileyen, sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu ve sinaptik plastisiteyi kontrol eden, akson ve dendrit dallanmalarını düzenleyen dimerik polipeptid yapılı büyüme faktör ailesidir (Yano ve Chao 2000). Nörotrofinler, özellikle SSS olmak üzere periferik sinir sistemi nöronları ve periferik dokularda non-nöronal birçok hücre tipinden sentezlenmektedir (Vega ve diğ. 2003). Nörotrofinler, 30-35 kDa prekürsör pre-pro-proteinlerden ya da pronörotrofinler şeklinde sentezlenir. Pronörotrofinler furin gibi prohormon konvertaz enzimler aracılığı ile olgun nörotrofinlere dönüşür. Böylece yaklaşık 250 amino asit sekanslı prekürsör nörotrofinlerden, 118-120 amino asit sekanslı nörotrofinlerin olgun formları şekillenir. Pronörotrofinler, olgun nörotrofinlerle kıyaslandığında bağlanma özellikleri ve belirgin biyolojik aktiviteleri değişmiştir (Longo ve Massa 2013, Yano ve Chao 2000). Pronörotrofinlerin ve olgun nörotrofinlerin bağlanma özellikleri ve biyolojik aktiviteleri Çizim 1.7.'de gösterilmektedir. Nörotrofinler, özellikle korunmuş dimer ara yüzleri, altı sistein rezidüleri varlığı, disülfid bağları ve aminosit dizilimleri bakımından yapısal ve biyolojik olarak birbirlerine benzerdir (Huang ve Reichardt 2001, Prakash ve diğ. 2010). Nörotrofin ailesinin prototipi olarak kabul edilen sinir büyüme faktörünün 1950'li yıllarda tanımlanması ile birlikte nörotrofinler ile ilgili bilimsel çalışmalar hız kazanmış olup takip eden yıllarda nörotrofin ailesinin diğer üyeleri de tanımlanmıştır (Hohn ve ark 1990, Huang ve Reichardt 2001, Levi-Montalcini ve Hamburger 1951, Levi-Montalcini ve Angeletti 1968). Nörotrofinler; sinir büyüme faktörü (NGF, nerve growth factor), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF, brain-derived neurotrophic factor), nörotrofin-3 (NT-3, neurotrophin-3), nörotrofin-4/5 (NT-4/5, neurotrophin-4/5), nörotrofin-6 (NT-6, neurotrophin-6 ) ve nörotrofin-7 (NT-7, neurotrophin-7) olmak üzere altı alt sınıfa ayrılırlar (Hallböök 1999, Nilsson ve diğ. 1998).

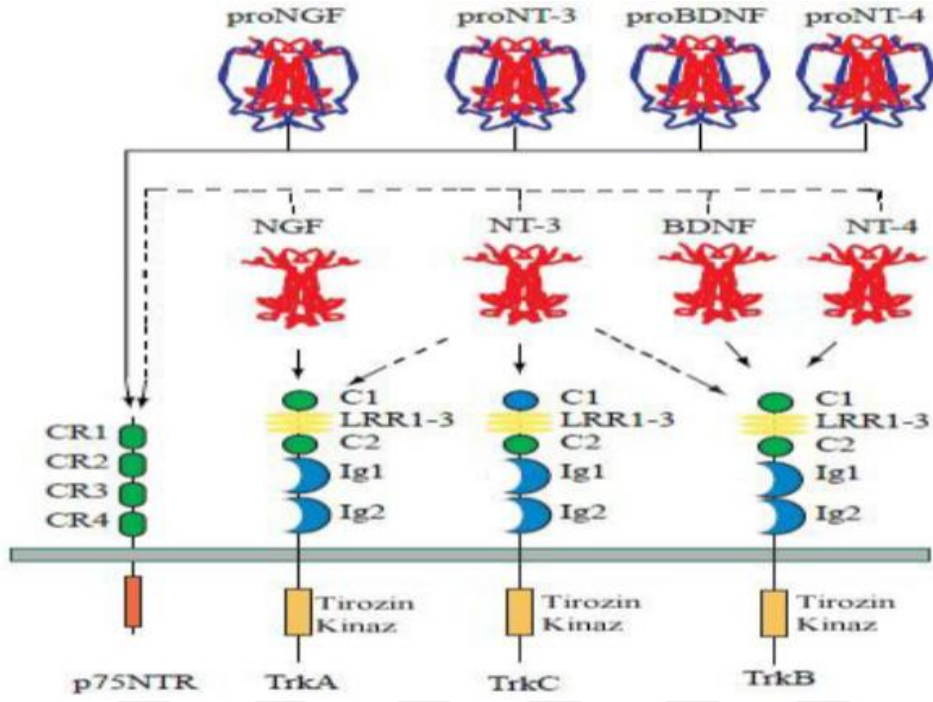


İnsanlarda ve rat, domuz, kuş, balık, kurbağa, yılan gibi hayvanlarda çoğunlukla NGF, BDNF, NT-3 ve NT-4/5 sentezlenmektedir. NT-6 ve NT-7'nin balık hücrelerinden eksprese olduğu rapor edilmiştir (Lai ve diğ. 1998, Li ve diğ. 1997, Nilsson ve diğ. 1998).



**Çizim 1. 7.** Pronötrofinlerin ve olgun nörotrofinlerin bağlanma özellikleri ve biyolojik aktiviteleri (Longo ve Massa 2013).

Nörotrofinler etkilerini, yüksek bağlanma eğiliminde oldukları tirozin kinaz reseptör (Trk) ve daha düşük bağlanma eğiliminde oldukları pan-nötrofik reseptör (p75NTR) aracılığı ile gösterirler. p75NTR, ilk izole edilen nörotrofin reseptör olup, tümör nekrosis faktör reseptör ailesine ait, glikoprotein yapısında, 75 kDa ağırlığındadır. Spesifik etkili tirozin kinaz reseptörün, TrkA, TrkB ve TrkC olmak üzere üç tipi vardır (Çizim 1.8) (Hallböök 1999, Kaplan ve Miller 1997, Yano ve Chao 2000). p75NTR sinyalizasyonu, Trk reseptörlerinin sinir hücreleri yaşam ve gelişimi ile ilgili biyolojik aktivitelerinde ve özellikle apoptozun programlanmasına, başlatılmasına ve yürütülmesine aracılık eder (Roux ve diğ. 1999, Dechant ve Barde 2002).



**Çizim 1. 8.** Nörotrofin-reseptör etkileşmeleri (Reichardt 2006).

Nörotrofin sentezindeki yetersizliğin ya da bozukluğun nörodejeneratif hastalıklara yatkınlığı artırabileceğine dair görüşler mevcuttur. Nörodejeneratif hastalıkların tedavi edilmesinde nörotrofinler kullanım alanı bulmaktadır (Manni ve diğ. 2013, Yoo ve diğ. 2003).

### 1.6.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

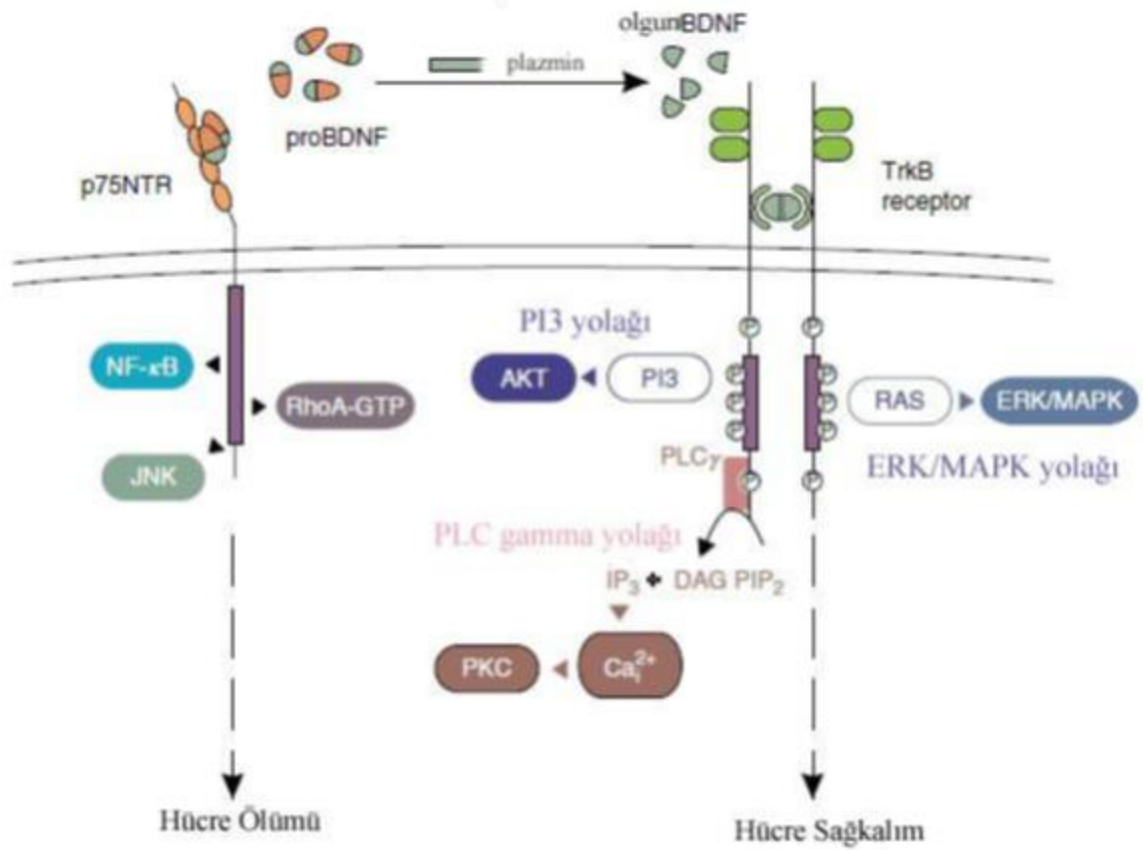
BDNF, çoğunlukla SSS nöronlarında sentezlenen bir nörotrofik faktördür (Patterson ve diğ. 1996). BDNF'nin SSS'de NGF'den daha çok miktarda eksprese edildiği ve yaygın bir dağılım gösterdiği bilinmektedir (Wetmore ve diğ. 1991). BDNF ekspresyonunun, fetal gelişim sırasında düşük seviyelerde olduğu, doğum sonrasında arttığı ve erişkinlerde azaldığı ortaya konulmuştur (Maisonpierre ve diğ. 1990).

BDNF, 13.5 kDa olup hücre dışı boşlukta yapısal olarak NGF ile ilişkili bir dimerik pre-pro BDNF protein şeklinde sentezlenir (Wetmore ve diğ. 1991). Endoplazmik retikulum ve golgi aygıtında prokonvertaz enzimlerin katalizörlüğünde olgun peptid formuna dönüştürülür. Matris metalloproteinazlar (MMPS) ve plazminin katalizlediği enzimatik reaksiyonlar ile pro formundan olgun formu oluşur (Mowla ve diğ. 2001).

BDNF gen kodları balıklarda, amfibilerde, sürüngenlerde ve memelilerde bulunmuştur. İnsan BDNF olgun form sekansı domuz, fare ve rat BDNF'si ile homologdur (Isackson ve diğ. 1991, Murer ve diğ. 2001).

BDNF ekspresyonu korteks, serebellum, amigdala ve çeşitli hipotalamik çekirdeklerde ve adrenerjik beyin sapı çekirdeklerinde bildirilmiştir (Fawcett ve diğ. 1997, Hofer ve diğ. 1990). Gliyal hücrelerde (Murer ve diğ. 2001), schwann hücrelerinde (Acheson ve diğ. 1991), astroglialarda (Rudge ve diğ. 1992) ve mikroglia hücrelerinde (Elkabes ve diğ. 1996) BDNF mRNA ekspresyonu rapor edilmiştir (Murer ve diğ. 2001). BDNF'nin SSS'de nöron harici hücrelerden, periferde vasküler endotel hücrelerinden, lenfositlerden, trombositlerden lökositlerden, monositlerden, T ve B hücrelerden sentezlendiği belirlenmiştir (Kerschensteiner ve diğ. 1999, Yamamoto ve Gurney 1990). Akciğer dokusunda, kalpte, büyük damarlarda, dalakta, düz kas hücrelerinde, böbrek, mesane ve viseral epitelyal hücrelerinde de BDNF mRNA ekspresyonu rapor edilmiştir (Lommatzsch ve diğ. 1999, Timmusk ve diğ. 1993b, Yamamoto ve diğ. 1996). Dolaşımdaki BDNF'nin çoğunlukla trombositlerde depo edildiği ve buna bağlı olarak serum BDNF düzeyinin plazmadaki düzeyinden 100 kat daha fazla olduğu ortaya konulmuştur (Lommatzsch ve diğ. 2005, Yamamoto ve Gurney 1990).

BDNF'nin yüksek affiniteli reseptörü TrkB, düşük affiniteli reseptörü p75NTR'dir (Chao 1994, Tapia-Arancibia ve diğ. 2004). BDNF reseptörüne bağlandıktan sonra fosfatidil inozitol 3 kinaz (PI-3 K), fosfolipaz C gamma (PLC $\gamma$ ) ve hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz  $\frac{1}{2}$  (ERK,  $\frac{1}{2}$ ), sinyal yollarından bir veya daha fazlasını aktive eder (Bekinschtein ve diğ. 2008). BDNF-TrkB reseptör kompleksi, Ras/MAPK ve PI-3 kinaz/Akt yollarını kapsayan bir dizi büyüme ve sağkalımı sağlayan hücre içi sinyal yollarının uyarılmasında rol alır (Çizim 1.9).



**Çizim 1. 9.** BDNF' nin etki mekanizması (Woo ve Lu 2009).

BDNF'nin başlıca fonksiyonu hipokampal ve kortikal nöronların, kolinerjik nöronların ve periferik duyu nöronlarının sağkalımını sağlamaktır (Alderson ve diğ. 1990, Huang ve Reichardt 2001). Hipokampusta dendritlerin büyümesinde önemli rol alan BDNF, sinaptik plastisiteyi sağlamaktadır (Horch ve diğ. 1999, Horch ve Katz 2002). BDNF'nin piramidal nöronların dendritik dallanması üzerinde etkisi bulunmaktadır (Mc Allister ve diğ. 1995) ve bu etkisi, Parkinson ve Alzheimer hastalıklarının tedavisinde kullanım bulmasının altında yatan en önemli faktördür (Murer ve diğ. 2001). BDNF, beyin dokusunun gelişiminde ve nöronal gelişimin sürecinde gerçekleşen nöronal migrasyon, nöronal yaşam ve korunma, nöronal uyarılma, nörotransmitter ve nöropeptid sentezinin indüklenmesi gibi pek çok aşamada görev almaktadır (Tapia-Arancibia ve diğ. 2004).

BDNF'nin bağışıklık sisteminde de fonksiyonları olduğu bilinmektedir (Kerschensteiner ve diğ. 1999). BDNF' nin glukoz ve kolesterol metabolizmasını etkilediği saptanmıştır (Chaldakov ve diğ. 2007, Suzuki ve diğ. 2007). Kas hücrelerinde lipid oksidasyonunu uyardığı rapor edilmiştir (Matthews ve diğ. 2009). Bu etkileri BDNF'nin nörotrofin olmasının yanında metabotrofin olarak da tanımlanmasının nedenidir (Chaldakov ve ark 2007).

### 1.6.2. Nörotrofin-3 (NT-3)

Nörotrofin-3 (NT-3), nörotrofin ailesinin üçüncü tanımlanmış üyesidir. NT-3 mRNA ekspresyonu, ilk defa fare hipokampusunda bildirilmiştir (Hohn ve diğ. 1990).

NT-3, 13.6 kDa ağırlığında basit bir protein olup 119 aminoasitten oluşmuştur (Hohn ve diğ. 1990, Kelly ve diğ. 1994). BDNF ve NGF ile içerdikleri korunmuş altı sistein rezidüleri yönünden homologdur (Hohn ve diğ. 1990, Maisonpierre ve diğ. 1990b). NT-3 insandan, fareden, rattan ve kanatlılardan izole edilmiştir (Brodski ve diğ. 2000, Hallböök ve diğ. 1991, Hohn ve diğ. 1990). NT-3 aminoasit dizilimleri yönünden incelendiğinde, NGF sekansı ile % 58-67 ve BDNF sekansı ile % 60-69 olarak benzer bulunmuştur (Hallböök ve diğ. 1991).

NT-3 ekspresyonu SSS hücrelerinde, kalpte, akciğerde, karaciğerde, dalakta, timusta, böbrekte, deride, bağırsakta ve iskelet kasında bildirilmiştir. NT-3 SSS'de başlıca serebellum, serebral korteks ve hipokampusta eksprese olmaktadır (Maisonpierre ve diğ. 1990b). Bunun yanında, sempatik nöronların kolinerjik hedef dokularında, sempatik gangliyonlarda ve kan damarlarında da NT-3 varlığı saptanmıştır (Brodski ve diğ. 2000).

NT-3 etkisini yüksek affiniteli reseptörü olan TrkC aracılığı ile gösterir ve çevresel sinir sistemindeki nöronların sağkalımında ve farklılaşmasında görev alır (Brodski ve diğ. 2000, Cristofaro ve diğ. 2010). NT-3, düşük affinite gösterdiği TrkA ve TrkB reseptörlerine de bağlanarak nöronların sağkalımına destek olur (Cristofaro ve diğ. 2010, Patapoutian ve Reichardt 2001). NT-3, oligodendrositlerde MAPK'ın fosforilasyonu sağlar (Cohen ve diğ. 1996).

NT-3'ün en önemli fonksiyonu, nöronal sağkalımı desteklemektir (Lindholm ve diğ. 1996, Kelly ve diğ. 1994, Shimazu ve diğ. 2006). NT-3, nörotrofinler ve nörotransmitter plastisite arasında bağlantı kurarak, sempatik nöronların kolinerjik farklılaşmasını sağlamaktadır. Erken embriyonik dönemde sempatik nöronların sağkalımında rol aldığı ileri sürülmüştür (Brodski ve diğ. 2000, Park ve diğ. 2006). NT-3, ganglion oluşumu sırasında dorsal kök ganglion nöronlarının sağkalımı ve embriyonik dönemlerde çeşitli periferik gangliyonların gelişimleri üzerine de olumlu etkilere sahiptir (Ghosh ve Greenberg 1995). Oligodendrosit prekürsör hücrelerin proliferasyonunu uyararak, diğer nörotrofik faktörlerle beraber oligodendrositlerin gelişiminde görev almaktadır (Barres ve diğ. 1994). NT-3'ün, yeni doğan ratlarda fasiyal motor nöronların ölümünü kısmen azalttığı ve noradrenerjik nöronların ölümünü engellediği ileri sürülmüştür (Arenas ve Persson 1994). Bağırsak hareketlerinin kontrolünde görev alan enterik nöronların fonksiyonları için de NT-3'ün gerekli olduğu belirtilmiştir (Chalazonitis 2004).

### 1.6.3. Nörotrofin-4/5 (NT-4/5)

Nörotrofin-4/5 nöronların yaşamaları için kullanılan nörotrofin ailesinin bir üyesidir. Nörotrofik faktörlerin dördüncü üyesi olarak nörotrofin 4 geni, ilk kez bir kurbağa ovaryumundan ve engerek yılanından izole edilmiştir (Hallböök ve diğ. 1991). Kısa bir süre sonra iki farklı çalışmada NT-4 (Ip ve diğ. 1992) ve NT-5 (Berkemeier ve diğ. 1991) şeklinde farklı isimlendirilen NT-4/5'in memelilerde de ekspresyonu bildirilmiştir (Huang ve Reichardt 2001, Ibanez 1996). Ayrıca kurbağada NT-4 ve NT-5' in görevleri aynı iken dokularda yayılımı farklı olup memelilerde ise dördüncü nörotrofin olarak sadece NT-4 tanımlanmıştır (Berkemeier ve diğ. 1991). Bu nedenle bu nörotrofin literatürde NT-4/5 olarak anılmaktadır.

Olgun NT-4/5 proteini 123 aminoasitten oluşmaktadır ve 13.9 kDa ağırlığındadır (Berkemeier ve diğ. 1991, Hallböök ve diğ. 1991). NT-4/5 sekansları, BDNF ile % 54, NT-3 ile % 52 ve NGF ile % 50 homolojiye sahiptir (Berkemeier ve diğ. 1991, Hallböök ve diğ. 1991, Ip ve diğ. 1992, Tokunaga ve diğ. 2002). Ayrıca insan ile rat NT-4/5 sekansları arasında da % 95 homoloji olduğu kanıtlanmıştır (Ip ve diğ. 1992).

NT-4/5 mRNA ekspresyonu insanda periferik sinir sisteminde, prostat, timus, plesanta, iskelet kası ve testiste (Ip ve diğ. 1992), ratlarda hipokampus, serebral korteks, beyin sapı, pons, hipotalamus, talamus ve beyincik ile kalp, karaciğer, akciğer, böbrek, kas, deri, testis ve yumurtalıkta NT-4 ekspresyonu bildirilmiştir (Timmusk ve diğ. 1993a).

NT-4/5, TrkB'nin tirozin fosforilasyonunu güçlü uyarırken TrkA'nın fosforilasyonunu zayıf uyarır (Ip ve diğ. 1992). NT-4/5'in başlıca sinyalizasyon reseptörünün TrkB olduğu saptanmıştır (Davies ve diğ. 1993, Huang ve Reichardt 2001, Koliatsos ve diğ. 1994, Zheng ve diğ. 1995).

NT-4/5 çeşitli nöronların hayatta kalmasını destekler (Schober ve diğ. 1998, Hynes ve diğ. 1994, Lingor ve diğ. 2000, Spalding ve diğ. 2002). NT-4/5, embriyonik rat trigeminal, jugular ve nodos duyuşal gangliyon nöronlar (Davies ve diğ. 1993, Ibanez ve diğ. 1993) gibi noradrenerjik (Friedman ve diğ. 1993, Ibanez ve diğ. 1993), orta beyin dopaminerjik nöronların (Defazio ve diğ. 2000), ön beyin kolinerjik nöronların (Friedman ve diğ. 1993) ve retinal ganglion nöronların (Cohen ve diğ. 1994, Spalding ve diğ. 2002) sağkalımı için gereklidir (Schmalbruch ve Rosenthal 1995). NT-4/5, hipokampustaki prekürsör nöronların farklılaşmasında, sağ kalımında ve yetişkin duyuşal nöronların sağkalımında rol oynamaktadır (Huang ve Reichardt 2001, Lindholm ve diğ. 1996, Stucky ve diğ. 2002).

NT-4/5'in ratların embriyonik substantia nigra dopaminerjik nöronları apoptozunu baskıladığını rapor etmişlerdir (Hynes ve diğ. 1994). NT-4/5'in nitrik oksit toksik hasarından dopaminerjik nöronları koruduğu saptanmıştır (Lingor ve diğ. 2000). NT-4/5'in orta beyin dopaminerjik nöronlar için fizyolojik bir sağkalım faktörü olmasından, Parkinson hastalığı için terapötik bir madde olarak kullanılabilceğini öne sürmüşlerdir (Hynes ve diğ. 1994, Lingor ve diğ. 2000).

NT-4/5'in, spinal gangliyon nöronların sağkalımı üzerindeki etkisinin BDNF ile eşit düzeyde ve NT-3' ten daha güçlü olduğu belirtilmiştir. NT-4/5'in, antikanserojenik bir ajan olan, sisplatinin nörotoksik etkilerinden spinal gangliyon nöronları koruduğu rapor edilmiştir (Zheng ve diğ. 1995). NT-4/5' in bu etkisinden dolayı, işitsel nöronların hasarının neden olduğu işitme bozukluğunun tedavisinde kullanılabilceği öne sürülmüştür. Meningitis ve ensefalitis olgularında serebrospinal sıvıdaki NT-4/5 konsantrasyonunun artmış olduğunu ve hasara bağlı olarak, astrositlerden, mikroglialardan ve nöronlardan bu nörotrofin salınımının indüklendiği, bunun nöroprotektif veya bağışıklık sistemini düzenleyici bir mekanizma olabileceğini bildirmişlerdir (Tokunaga ve diğ. 2002).

### **1.7. Serbest Radikaller**

Yaşamın devamı için vazgeçilmez bir element olan oksijen, enerji üretiminde kullanıldığında hem reaktif oksijen türleri (ROT) hem de reaktif nitrojen türleri (RNT) gibi serbest radikallerin oluşumuna sebep olur. Vücudun normal oksijen kullanımı sırasında pek çok dokuda oluşabilen ve çoğunluğunun mitokondrilerde üretildiği düşünülen serbest radikaller, lipitlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin yapılarında değişiklikler oluşturur (Shinde ve diğ. 2012).

Serbest radikaller, genellikle bir elektronunu kaybetmiş, yüksek enerjiye sahip atom ya da moleküllerdir (Nawar 1996). Eşlenmemiş elektrona sahip olduklarından diğer maddeler ile kolayca reaksiyona girerler (reaktifdirler). Eşlenik elektrona sahip atom ya da moleküller kararlı bir yapıya sahip oldukları için başka bir molekülle daha az reaksiyona girme eğilimindedirler (Halliwell ve Gutteridge 1999, Valko ve diğ. 2007).

ROT'nin arasında süperoksit ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidroksil ( $OH^{\cdot}$ ), peroksil ( $ROO^{\cdot}$ ), lipit peroksil ( $LOO^{\cdot}$ ) ve alkoksil ( $RO^{\cdot}$ ) radikalleri vardır. RNT'ler ise nitrik oksit ( $NO^{\cdot}$ ) ve nitrojen dioksit ( $NO_2^{\cdot}$ )'den oluşur. Genellikle oksidanlar olarak sınıflandırılan hidrojenperoksit ( $H_2O_2$ ), ozon ( $O_3$ ), hipokloröz asit ( $HOCl$ ), nitrik asit ( $HNO_2$ ) ve lipit peroksit ( $LOOH$ ) gibi moleküller serbest radikal değillerdir. Bunlar patolojik veya fizyolojik durumlarda canlıda üretilir ve organizmada kolaylıkla serbest radikal üretici reaksiyonlara yol açarlar

(Feng ve diğ. 2002, Halliwell ve Gutteridge 1999, Pham-Huy ve diğ. 2008, Valko ve diğ. 2007).

Organizmada, endojen ya da eksojen kaynaklı olabilen, serbest radikaller hücrede sürekli olarak üretilirler (Sarma ve diğ. 2010).

Serbest radikallerin endojen kaynaklarına bakacak olursak; Aerobik solunumda elektron taşıma sistemi tarafından katalize edilen oksijenler yan ürün olarak, yangı durumunda serbest kalan sitokinler ve bunun sonucu olarak makrofaj ve nötrofiller, vücut yorgunluğu ve zihinsel strese bağlı yan ürünler olarak, katekolamin ve kortizol gibi hormonlar kendileri ya da oluşturdukları stres dolayısıyla ve son olarak immün sistem hücreleri de patojenlere yanıt olarak serbest radikalleri oluştururlar (Ali ve diğ. 1996, Cadenas 1989, Sarma ve diğ. 2010, Sen ve diğ. 2010).

X, ultraviyole (UV), gamma, mikrodalga ışınları, organik maddelerin pişirme sırasında yakılması, volkanik aktiviteler, tutkal, tiner, parfüm, boya gibi kimyasallar, asbest, benzen, karbonmonoksit, kloroform, formaldehit ve ozon gibi hava ve su kirleticileri, alkol ve sigara kullanımı, egzoz dumanı da eksojen kaynaklı serbest radikal üretiminden sorumludurlar (Bagchi ve diğ. 1998, Cadenas 1989, Nagendroppa 2005, Pham ve diğ. 2008).

Yoğunlukları az olduğunda ROT ve RNT'nin faydalı etkileri görülmektedir. Birçok hücre için normal fizyolojik bir fonksiyon olarak hücresel yanıtı karşı  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$  ve NO üretiminden bahsedilebilir. Bunun yanı sıra bazı hücreler de etkilerini ROT ve RNT salınım sistemini indükleyerek göstermektedir. ROT ve RNT'nin yararlı olduğu durumlar, sitokrom p450 (sit. p450) ile ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, mitokondride ATP üretimi, hücre büyümesi, fagositoz ile enfeksiyonlara karşı savunmadan söz edilebilir. Ayrıca düşük yoğunlukta iken nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, hücre içi depolardan  $Ca^{2+}$  salınımı, non-reseptör tirozin kinazın aktivasyonu, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin sinyal aktivasyonu gibi hücresel sinyaller üzerine de etkilidirler. Bunların dışında ROT hücrede guanilat siklaz aktivitesinin düzenlenmesinde ve gen transkripsiyonunda kullanılır. Endotel hücrelerinin kullandığı NO; lökosit adezyonu, platelet agregasyonu, trombozis, anjiogenesis ve damar düz kaslarının kan basıncını düzenlemesinde rol alır. Nöronların ürettiği NO nöral plastisite için önemli bir transmitter maddedir. Makrofajlarca üretilen NO ise immün yanıt oluşturmada görevli bir mediatördür.  $H_2O_2$  ve süperoksit ise ikinci haberci gibi görev alırlar. ROT ve RNT'nin az yoğunlukta gösterdiği bu yararlar, serbest radikallerin birikimi arttıkça zararlı etkiye



dönüşmektedir (Devasagayam ve diğ. 2004, Droge 2002, Fang ve diğ. 2002, Lander 1997, Scheck ve Baeuerle 1991, Valko ve diğ. 2007).

Hücre içi organel membranlarındaki lipitler serbest radikal hasarlarına karşı oldukça duyarlıdırlar. Lipitler ile reaksiyona girdiklerinde oluşan lipit peroksidasyonunun çok zararlı etkileri vardır. Lipit peroksidasyonu çok miktarda toksik yan ürünler üretir ve bu ürünler ikinci haberciler gibi davranarak üretildikleri yerden uzak bölgelerde etki gösterirler. Bu hasar hücre fonksiyonu için oldukça zararlıdır (Devasagayam ve diğ. 2003). Lipit peroksidasyonu, hücre membran akışkanlığını ve geçirgenliğini bozar. Lipitlerin peroksidasyonu metilen grubundan bir hidrojen atomunun koparılmasıyla karbon atomu üzerinde eşlenmemiş bir elektronun varlığı ile sonlanır. Bu karbon radikali, molekül içi yeniden düzenleme ile konjuge diene sabitlenir ve daha sonra da oksijen molekülü ile reaksiyona girerek LOO<sup>·</sup> oluşturur. Oluşan bu radikal daha fazla hidrojen atomu ayrılmasına ve diğer lipit molekülleri ile reaksiyona girmesine sebep olur. Bunun sonucunda da daha fazla LOOH oluşur (Devasagayam ve diğ. 2003, Devasagayam ve diğ. 2004, Fang ve diğ. 2002, Sarma ve diğ. 2010, Valko ve diğ. 2007).

Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme derecesi proteinin amino asit içeriğine bağlıdır. Triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin ve sistein gibi amino asitleri içeren proteinler doymamış bağ ve sülfür içeriklerinden dolayı serbest radikallerle kolayca reaksiyona girer (Devasagayam ve diğ. 2003). Yapısal proteinlerin fonksiyon ve enzim aktivitesini engelleyen serbest radikaller, bu nedenle birçok protein hasarına neden olabilir. ROT ve RNT'nin neden olduğu hasarlar sonucu protein hidroperoksitleri meydana gelir. Bu ürünlerin geçiş metal iyonları ile etkileşimi radikal oluşumuna neden olur. Bunun yanı sıra oksitlenmiş proteinler fonksiyonel olarak doğada inaktif durumdadırlar. Organizmadan hızlıca uzaklaştırılırsalar bile zaman içinde kademeli olarak birikirler ve bu da çeşitli hastalıklara ve yaşlılığa bağlı hasarlara yol açmaktadır (Devasagayam ve diğ. 2004, Sarma ve diğ. 2010).

ROT ve RNT, DNA ile de etkileşerek oksidatif hasara yol açarlar. OH<sup>·</sup> gibi serbest radikaller DNA'yı kolayca hasara uğratar. DNA ile reaksiyona giren bu radikaller şeker kısmından hidrojen atomu kaybına ya da ilavesine neden olur. Pirimidinin C4=C5 çift bağı OH<sup>·</sup> radikali saldırılarına karşı oldukça duyarlıdır. Bu saldırılar sonucunda timin glikol, urasil glikol, üre kalıntısı, 5-hidroksideoksiüridin ve hidantoin gibi pirimidin hasar ürünleri oluşur. Pirimidinler gibi pürinler de OH<sup>·</sup> radikali saldırılarına karşı hassastır. Radikal saldırısı sonucu 8-hidroksideoksiguanin (8-OHdG) ve 8-hidroksideoksiadenozin (8-OHdA) gibi ürünler oluşmaktadır. ROT ve RNT saldırıları sonucu poli ADP-riboz sentetaz (PARS)

enzim aktivasyonu gerçekleşir ki bu enzim DNA'nın parçalanmasına ve apoptozise neden olur. Bu işlemler elektron taşıma zinciri (ETZ)'nin fonksiyonlarını bozarak NAD<sup>+</sup> seviyelerini hücresele düzeyde tüketmektedir (Devasagayam ve diğ. 2004, Sarma ve diğ. 2010, Kuraoka ve diğ. 2001, Fang ve diğ. 2002).

Karbonhidrat ile reaksiyona giren OH<sup>•</sup> radikali herhangi bir karbon atomundan hidrojen kopararak karbon merkezli radikaller oluşturur. Oluşan bu radikaller hyaluronik asit gibi moleküllerde zincir kopmalarına yol açar (Devasagayam ve diğ. 2004).

### **1.8. İleri Düzey Okside Protein Ürünleri (AOPP)**

Oldukça reaktif olan serbest radikaller, canlı organizmada toksik bir etki gösterir (Berry ve Hare 2004). Protein oksidasyonu, ROT ile direkt olarak etkileşen ya da oksidatif stres sonucu oluşan sekonder ürünler ile indirekt olarak reaksiyona giren proteinlerin kovalent modifikasyonudur. Son zamanlarda protein oksidasyonu belirteci olarak AOPP kullanılmaktadır (Blandin ve diğ. 2004, Dalle-Donne ve diğ. 2003). AOPP, ilk olarak 1996 yılında üremik hastalarda tanımlanmıştır. Ditirozin içeren protein ailesi ürünleri olarak tanımlanan AOPP, protein hasarının seviyesini belirlemede kullanılan bir belirteçtir. AOPP, oksidatif stres sırasında vücutta oluşan HOCl'ye maruz kalan proteinlerin bir ürünü olarak oluşurlar (Witko-Sarsat ve diğ. 1996, Descamps-Latscha ve Witko-Sarsat 2001).

Oksidasyona uğrayan proteinlerde birçok kovalent modifikasyon gözlenmektedir. Bu değişikliklerin bazıları serbest radikallerin direkt etkileri sonucu, bazıları da oksidasyon sonucu oluşan yan ürünlerin proteinlere kovalent bağlanması sonucu oluşur. AOPP'nin mononükleer fagositlerin aktivasyonunu sağlayarak, nötrofiller ve bazofiller arasında sitokin benzeri bir mediatör görevi gördüğü de gözlenmiştir (Schacter 2000).

### **1.9. 8-hidroksideoksiguanin**

Bakır iyonları (Cu<sup>+2</sup>) özellikle DNA'nın guanin bazlarına yüksek bir afinite ile bağlanmakta ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile reaksiyona girerek guanin baz hasarı oluşturmaktadırlar (Halliwell ve Auroma 1991). Oluşan DNA baz hasarının göstergesi olarak 8-OHdG ölçümünden yararlanılmaktadır (Helback ve diğ. 1999). DNA yapısında baz eşleşmeleri normal şartlarda Guanin-Sitozin ve Adenin-Timin şeklindedir. DNA'nın 8-OHdG içermesi durumunda, *in vitro* DNA sentezinde kalıp olarak kullanılırsa yanlış okumalara ve GC-TA mutajenezine yol açtığı gözlenmiştir (Kasai 1997).

OH<sup>•</sup> radikali guaninin 8. karbon atomuna katılarak C8-OH<sup>•</sup> radikalini oluşturur. Bu üründe birer elektron ve protonunu kaybederek 8-hidroksiguanin (8-OH-Gua)'e okside olur ya da birer elektron ve proton alarak indirgenir ve imidazol halka açılması ile 2,6-diamino-4-hidroksi-5-formamidoprimidin (FAPyG)'e dönüşür. Düşük seviye oksijen

konsantrasyonlarında 8-OH-Gua/FAPyG oranında azalam gözlenir (Kasai ve Nishimura 1984).

Oksidatif DNA baz modifikasyonu, direkt ROT/RNT etkisiyle ya da DNA replikasyonu veya DNA hasar onarımı sırasında oluşup mutasyona yol açabilmektedir.

DNA replikasyonunun kuvvetli bir inhibitörü olan timin glikol oluşumu aynı zamanda adenin bazı ile hidrojen bağı yaparak GC->TA transversiyon mutasyona neden olur (Cheng ve diğ. 1991). 8-hidroksiadenin (8-OH-A) de yüksek oranda timin eşleşmesinin yanı sıra az da olsa guanin ile yanlış eşleşme yapabilir. Pürin halka açılması ile oluşan FAPyG ve FAPyA lezyonları DNA replikasyonunu inhibe ederek mutajenik etki gösterirler (Tchou ve diğ. 1991).

Oksidatif hasara bağlı mutasyonlar, gen konformasyonu ve baz dizilimi, onarım etkinliği, gen replikasyonu yapan DNA polimeraz türü ve polimeraz kopyalanmasına etki eden çevresel DNA konformasyonu gibi birçok faktörden etkilenir (Cook ve diğ. 2002).

### **1.10. Sitokinler**

Hücrenin büyümesi, aktivasyonu, farklılaşımı ve inflamatuvar cevaba katkısını sağlayan çözünür proteinlere sitokin adı verilmektedir (Commins ve diğ. 2010). Lenfositler, mikroglialar, endotelyum ve nöronları da kapsayan birçok hücre tarafından salgılanan sinyal molekülleridir. Başlıca Tümör nekroz faktör (TNF), interlökin (IL), interferon (IFN) ve kemokinler olarak sınıflandırılır (Griffith ve diğ. 2014, Williams ve diğ. 2014).

Bağışksal ve inflamatuvar yanıtları yönetmek görevi olan sitokinler bunun yanı sıra lökositlerin birbirleri ve diğer hücreler ile iletişimini sağlar. Reseptörleri korteks, hipokampus, talamus, hipotalamus ve serebellumda bulunmaktadır (Abbas 2014, Arisi 2014). Kemokinler ise hücrenin göçünü uyaran ve SSS'de homeostatik fonksiyonun devamını sağlayan kemotaktik sitokinlerdir. İnsan fetal gelişimi sırasında astrosit ve mikroglialardan salınan sitokinler SSS'nin gelişiminde de önemli bir role sahiptirler (Williams ve diğ. 2014).

Fizyolojik durumlarda sinir sisteminde düşük seviyede bulunan sitokinler, patolojik durumlarda bazal konsantrasyonlarının yüzlerce katına kadar çıkabilir (Arisi 2014). Patolojik durumlarda astrosit ve mikroglialar tarafından sentezlenen sitokinler beyin korunma mekanizmasında yer alır. Son çalışmalarda proinflamatuvar sitokin üretimi için beyin ve glial hücrelerin önemli bir etkisi olduğu ortaya konmuştur (Barres ve diğ. 2015).

### 1.10.1. İnterlökin -1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )

İnterlökin-1 (IL-1), sitokin ailesinin bir üyesi olup, immünolojik reaksiyonların ve inflamasyonun başlamasında görevi olan pleiotropik etkili iki agonist proteinden (IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ ) meydana gelen önemli bir mediatördür (Apte ve Voronov 2002). Vücut ısısında yükselmeye sebep olduğu için “endojen pirojen” olarak da isimlendirilen en güçlü sitokindir. Enfeksiyon, travma, toksinler veya iskemi ile uyarıldığında, lokal inflamasyon bölgesinde üretilir ve hedef endotelde inflamatuvar mediatörlerin oluşumunu başlatır (Martin ve Tschopp 2007).

IL-1 sitokin ailesi bazı aminoasitleri benzerlik gösteren 11 sitokinden meydana gelmektedir. IL-1 aktivitesi aynı reseptöre bağlanan ama iki farklı gen tarafından üretilen IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  aracılığı ile gerçekleşir. Bu iki molekül % 22 benzer amino aside sahiptir. IL-1 $\beta$  başlıca makrofajlarda üretilip, öncül formu olan pro-IL-1 $\beta$ , sistein proteaz kaspaz-1 ile kırıldıktan sonra olgun formuna dönüşür. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  arasındaki başlıca fark; IL-1 $\beta$  öncülü biyolojik olarak inaktif iken, IL-1 $\alpha$ 'nın hem öncülü hem de olgun formu kendi reseptörlerine bağlanarak hücrel yanıt oluşturur (Burger ve diğ. 2006).

Mononükleer hücreler yüksek miktarda IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  salgılar iken, nonfagositik hücreler çoğunlukla IL-1 $\beta$ , az miktarda da IL-1 $\alpha$  salgırlar. IL-1'in etkileri serbest kalan sitokin miktarına bağlı olup, tümör immünitesinde T-hücre aracılı immün cevaplarla etkisini gösterir. Malign süreçte önemli etkilere sahip olan IL-1, kanser oluşumunda tümör büyümesi ve yayılmasını sağlarken, diğer taraftan tümörün büyümesini engelleyici mekanizmaları aktif hale getirmektedir (Apte ve Voronov 2002).

IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ , TNF-  $\alpha$  ile birlikte inflamatuvar cevapta makrofajlarca salgılanır ve inflamasyonu başlatırlar. IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  inflamasyona yol açmakla beraber, siklooksijenaz tip 2 (COX-2), IL-6 ve uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi proinflamatuvar genlerin de sentezini indüklerler (Apte ve Voronov 2002).

IL-1 $\beta$  hipotalamusta ateş oluşumunu uyarmakla beraber, yavaş dalga uykusu, anoreksi, inflamatuvar ağrı hipersensitivitesi, hasar veya enfeksiyonla ilgili uyarılar SSS'de gösterdiği etkilerden bazılarıdır. Bunların yanı sıra başta endotel hücrelerinin fonksiyonu olmak üzere, damar duvarını etkiler. Bunu da ateroskleroz patogenezinde, koagülasyon ve trombozu etkileyen yollar ile yapar. Kemik hastalığı ve ligament hasarında rolü olan IL-1 $\beta$ , kondrositlerden metalloproteinazların, sinyal hücrelerinden de kollajenazların yapımını uyarır. Langerhans adacıklarından insülin üreten  $\beta$  hücreleri için toksik olan IL-1 $\beta$ 'nin bu özelliği de insülin bağımlı tip I diyabetin patogenezinde rolü olduğunu göstermektedir. Ek

olarak inme ve akut nörodejenerasyonda da yükselen düzeyleri nöronlar için toksik olabileceğinin bir göstergesidir (Martin ve Tschopp 2007).



## 2. AMAÇ

Alkol, yaygın kullanımı ve bağımlılık yapıcı etkisi nedeniyle, farmakokinetik, farmakodinamik ve son yıllarda farmakogenetik çalışmaların merkezinde yer alan maddelerden biri olmuştur. Alkol ile ilgili araştırmalar kronik alkol kullanımının neden olduğu patolojiler ve aracılık eden mekanizmalar, alkol bağımlılığı ve ilaçlarla etkileşim mekanizmaları gibi başlıklar şeklinde ele alınabilir.

Alkol, yağda çözünebilen bir madde olması nedeniyle gastrointestinal kanaldan kolayca emilerek tüm vücuda düzgün bir şekilde dağılır; ince bağırsak, pankreas, beyin, karaciğer, böbreği de içine alan hemen hemen tüm organların yaşamsal fonksiyonlarını etkiler. Kronik alkol kullanımı (KAK) karaciğer ve beyin başta olmak üzere vücutta birçok organ/sistemin işleyişini bozmakta ve bazı durumlarda kalıcı hasarlar oluşturmaktadır. KAK'nın beyinde bilişsel işlevleri bozacak şekilde nöronal hasara ve metabolik anormalliklere neden olduğu kabul görmektedir. Nöral görüntüleme çalışmaları alkolün neden olduğu beyin hasarının bölgesel özellik taşıdığı ve en belirgin hasarın prefrontal korteksin hem beyaz hem de gri maddesinde, korpus kallosumun da içinde yer aldığı geniş beyaz madde yapılarında olduğu gözlenmiştir. Etanolün metabolizması esnasında serbest radikaller üretildiği için alkol organ sistemlerini etkilemektedir. Alkolle ilişkili toksisite ve hasarın gelişmesinde oksidatif stresin çeşitli dokulardaki rolünün üzerine yapılan çalışmaların büyük bir kısmı azalmış antioksidan savunması veya artmış serbest radikal üretimi ile sonuçlanan oksidan stres üzerine odaklanmıştır. Akut veya kronik alkolün neden olduğu oksidatif stres; karaciğer, beyin, periferik sinirler, kalp ve iskelet kası, üreme organları ve plazma gibi birçok dokuda çalışılmıştır (Chao ve diğ. 2005, Peng ve diğ. 2005, Yang ve diğ. 2005, Das ve diğ. 2015).

Serbest radikal zararına neden olan başlıca sebepler; otooksidasyon, geçiş metal iyonlarının etkisi fotooksidasyon, enzimatik oksidasyonlar, ksantin oksidaz, NADPH oksidaz, nötrofil miyeloperoksidaz ve halojenlenmiş hidrokarbonlardır. Oksidatif stresin değerlendirilmesinde çok sayıda uygulanabilecek yöntem bulunmaktadır. Ancak bu yöntemlerin birçoğu otomasyona adaptasyonunun yapılamaması veya çalışma yöntemlerinin zorluğundan dolayı rutinde kullanılamamaktadır. 1996'da kronik üremik hastaların plazmasında, AOPP olarak adlandırılan, yeni bir oksidatif stres belirteci tespit edildi ve çalışma şekli klinik kimya analizörlerine programlandı. AOPP'nin mononükleer fagositleri aktive ederek, nötrofil ve monositler arasında sitokin benzeri mediatör gibi davrandığı da öne sürülmektedir.

Guanin, DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan ve oksidasyona en yatkın olan bazdır. Modifiye bir baz olan 8-OHdG, reaktif oksijen türlerinin DNA'da yaptığı 20'den fazla oksidatif baz hasar ürününden biri olup guaninin 8. karbon atomuna hidroksil radikali atakları sonucu oluşan, oksidatif DNA hasarının duyarlı bir göstergesidir. Bu nedenle 8-OHdG ölçümü, DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilmekte ve oksidatif DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan yöntem olarak uygulanmaktadır (Del Rio ve diğ. 2002, Witko-Sarsat ve diğ. 1996, Yokuş ve Çakır 2002, Sarma ve diğ. 2010).

Nörotrofin, nöronların yaşamasını, büyümesini, çoğalmasını ve fonksiyonlarını etkileyen, sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu ve sinaptik plastisiteyi kontrol eden, akson ve dendrit dallanmalarını düzenleyen dimerik polipeptid yapılı büyüme faktör ailesidir. Nörotrofinler, özellikle SSS olmak üzere periferik sinir sistemi nöronları ve periferik dokularda non-nöronal birçok hücre tipinden sentezlenmektedir. BDNF, çoğunlukla SSS nöronlarında sentezlenen bir nörotrofik faktördür. BDNF'nin başlıca fonksiyonu hipokampal ve kortikal nöronların, kolinerjik nöronların ve periferik duyu nöronlarının sağ kalımını sağlamaktır. Hipokampusta dendritlerin büyümesinde önemli rol alan BDNF, sinaptik plastisiteyi sağlamaktadır. BDNF, beyin dokusunun gelişiminde ve nöronal gelişimin sürecinde gerçekleşen nöronal migrasyon, nöronal yaşam ve korunma, nöronal uyarılma, nörotransmitter ve nöropeptid sentezinin indüklenmesi gibi pek çok aşamada görev almaktadır. NT-3'ün en önemli fonksiyonu, nöronal sağ kalımı desteklemektir. NT-3, nörotrofinler ve nörotransmitter plastisite arasında bağlantı kurarak, sempatik nöronların kolinerjik farklılaşmasını sağlamaktadır. Erken embriyonik dönemde sempatik nöronların sağ kalımında rol aldığı ileri sürülmüştür. NT-3'ün, yeni doğan ratlarda fasiyal motor nöronların ölümünü kısmen azalttığı ve noradrenerjik nöronların ölümünü engellediği ileri sürülmüştür. NT-4 çeşitli nöronların hayatta kalmasını destekler. NT-4, hipokampustaki prekürsör nöronların farklılaşmasında, sağ kalımında ve yetişkin duyu nöronların sağ kalımında rol oynamaktadır (Yano ve Chao 2000, Mowla ve diğ. 1999, Shimazu ve diğ. 2006, Lingor ve diğ. 2000, Manni ve diğ. 2013).

Aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere birçok hücreden sentezlenen ve diğer hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde mesaj alıp verici rol oynayan peptid yapısındaki maddelere sitokin denilmektedir. Enfeksiyon hastalıklarında, hücreler arası etkileşimde, hücre farklılaşması, aktivasyonu ve doku onarımında önemli biyolojik rolleri vardır. Önceleri endojen pirojen, lenfosit aktive edici faktör ve katabolin

olarak bilinen IL-1 fibroblast, endotel hücreleri, B hücreleri gibi birçok hücre tarafından yapılırsa da özellikle makrofajlarca yapılır. İmmünolojik reaksiyonların ve enflamasyonun başlaması için önemli bir mediatördür (Aydın ve diğ. 1997, Oppenheim ve Ruscetti 2001, Elgert 1996, Griffith ve diğ. 2014).

Bu çalışma kapsamında etanolün beyin dokusunda yarattığı oksidatif stresin BDNF, NT-3 ve NT-4/5 nörotrofin düzeylerine ve IL-1 $\beta$  düzeyine yaptığı etkinin araştırılması ve aralarında bir ilişki olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla oksidasyon belirteci olarak AOPP, DNA hasarı belirteci olarak 8-OhdG, nörotrofinlerden BDNF, NT-3 ve NT-4/5, sitokinlerden IL-1 $\beta$  düzeyleri beyin dokusu homojenatında ELISA yöntemi ile tayin edilmiştir.





### 3. YÖNTEM

Hayvan deneyleri Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi'nde (DETAB) Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 21.01.2016 tarihinde yapılan toplantısında alınan 1/6-2016 sayılı karar doğrultusunda etik yönden 'uygun' bulunarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda DETAB laboratuvarlarında üretilen altı aylık Wistar albino ırkı, ortalama 350g ağırlığında erkek sıçanlar kullanıldı. Bu birimde hayvanlar 4'erli gruplar halinde, yem ve su kısıtlaması olmaksızın, 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık periyotlarda muhafaza edildi. Deneysel araştırma standartlarına uyum sağlamayan ya da ölen sıçanlar çalışma dışında bırakıldılar. Çalışmada kullanılan hayvanlar ise rastgele üç gruba ayrıldı;

Grup 1: Gavaj ile serum fizyolojik uygulanan grup (Salin Grubu = SG)

Grup 2: % 20 Etanol uygulanan grup (Kronik Alkol Grubu = KAG)

Grup 3: % 5 Sukroz uygulanan grup (Kronik Sukroz Grubu = KSG)

#### 3.1. Hayvan Deneylelerinin Yapılması

Hayvan deneylerinde kullanılan kimyasallar Sigma-Aldrich® firmasından temin edildi. Toplamda deneysel aşama 8 hafta sürdü. Tüm hayvanlar kardiyak kanlarının alınmasını takiben sakrifiye edildi, kanları alındı ve beyin dokuları çıkartılarak bölgelere ayrıldı.

##### 3.1.1. Salin Grubu

Bu hayvanlara 8 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere 5 mL salin gavaj yoluyla verildi. Haftalık kilo takipleri yapıldı.

##### 3.1.2. Kronik Alkol Grubu

Bu hayvanlara 8 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere 4 g/kg % 20'lik etanol gavaj yoluyla verildi. Haftalık kilo takipleri yapıldı. Etanol uygulanırken günlük dozları 5 mL olacak şekilde hayvanların kilolarına göre doz ayarı yapıldı (Katalog Numarası: 24102. Formülü:  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ . Formül Ağırlığı: 46,07 g/mol. Depolandığı sıcaklık: Oda sıcaklığı).

##### 3.1.3. Kronik Sukroz Grubu

Bu hayvanlara 8 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere % 5'lik sukroz gavaj yoluyla verildi. Verilen miktar alkolün kalori eşdeğeri olarak hesaplandı. Haftalık kilo takipleri yapıldı. Sukroz uygulanırken günlük dozları 5 mL olacak şekilde hayvanların kilolarına göre doz ayarı yapıldı (Katalog Numarası: s8501. Formülü:  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ . Formül Ağırlığı: 342,30 g/mol. Depolandığı sıcaklık: Oda sıcaklığı).

### **3.2. Kan ve Beyin Dokularının Toplanması**

8 hafta sonunda hayvanlar eter ile anestezi altına alındı ve göğüsleri açılmadan yaklaşık 7-8 mL olacak şekilde kanları alındı. Daha sonra giyotinle dekapite edilerek beyinleri çıkartıldı. Beyin hipokampus, beyin sapı ve korteks olmak üzere 3 bölgeye ayrıldı.

Tartılan her bir doku, -40 °C'de derin dondurucuda analiz edileceği zamana kadar depolandı. Her hayvandan alınan kan serumlarına ayrıldı ve -40 °C'de analiz edileceği zamana kadar depolandı.

### **3.3. Doku Homojenizasyonu**

Toplanan sıçan beyin hipokampus, beyin sapı ve kortekslerinde; BDNF, NT-3, NT-4, IL-1 $\beta$ , AOPP, 8-OHdG ve protein tayini yapılabilmesi için dokuların ağırlığına göre 1/10 (ağırlık/volüm) oranında fosfat tampon çözeltisi (PBS) (0,1 M / pH: 7,4) eklenip doku homojenizatörü ile homojenize edildi (Calkins ve diğ. 2001). Homojenatlar 20 dk 1006g'de santrifüj edildikten sonra süpernatantları ayrıldı ve ependorflara alınarak -40 °C'de analiz edileceği zamana kadar saklandı.

### **3.4. Doku Protein Tayini**

Çalışmamızda, protein tayini modifiye Lowry metoduyla yapıldı (Hartree 1972). Analizi yapılan doku parametrelerinin sonuçları, doku protein miktarına oranlanarak hesaplandı.

### **3.5. ELISA Kitlerinin Çalışılması**

BDNF, NT-3, NT-4, AOPP, 8-OHdG (SunRed, Shanghai/China, lot no: 201606) ve IL-1 $\beta$  (eBioscience, Vienna/Austria, lot no: 135951022) ELISA kitleri kullanılarak Alisei Quality System Seac Radim Company Analyser ELISA plate okuyucu cihazında yapıldı. Çalışmalar kit protokolüne uygun olarak yapıldı. ELISA kitlerinin hepsinin çalışma prensibi çift antikorlu sandviç ELISA tekniğine dayanmaktadır.

### **3.6. Kullanılan Kimyasal Malzemeler ve Cihazlar**

#### **3.6.1. Kimyasal Malzemeler**

Xylazine (50 ml)

Ketamin (500 mg) (Pfizer: 150086)

NaOH / sodyum hidroksit (Sigma 06203)

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/ sodyum karbonat (Sigma S7795)

CuSO<sub>4</sub>/ bakır (II) sülfat (merck A810587 504)

KNaC<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>6</sub>.4H<sub>2</sub>O / potasyum sodyum tartarat (merck A655285)

BSA / sığır serum albümin ( sigma A4563)

Folin&Ciocalteu's Fenol Reaktifi 2N (sigma F9252)

PBS / fosfat tamponu (sigma P 4417)

### **3.6.2. Cihazlar**

Buzdolabı (Arçelik)

Homojenizatör (IKA T18 Digital ULTRA TURRAX)

ELISA plate okuyucu (Alisei Quality System Seac Radim Company Analyser)

Spektrofotometre (UVmini-1240 UV-VIS-SHIMADZU)

Etüv (Nüve FN 500)

Hassas Terazı (And Company)

Derin dondurucu (-40<sup>0</sup>C Uğur)

Otomatik Pipet (Eppendorf)

Cam tüp (İsolab)

1,5 mL kapaklı tüp (Eppendorf)

Santrifüj (Nüve NF 800)

### **3.7. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testini değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov Testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren nümerik (sayısal) değişkenler ortalama +/- standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler ise medyan (25. persantil - 75. persantil) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık; normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Kruskal Wallis Testi ile gösterildi. Çoklu karşılaştırmalar Tukey, Dunn ve Dunnett testleri kullanılarak yapıldı. Tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılıkları belirlerken normal dağılım varsayımı sağlandığı için eşleştirilmiş t-testi kullanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlılık için yeterli olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. ELISA Bulguları

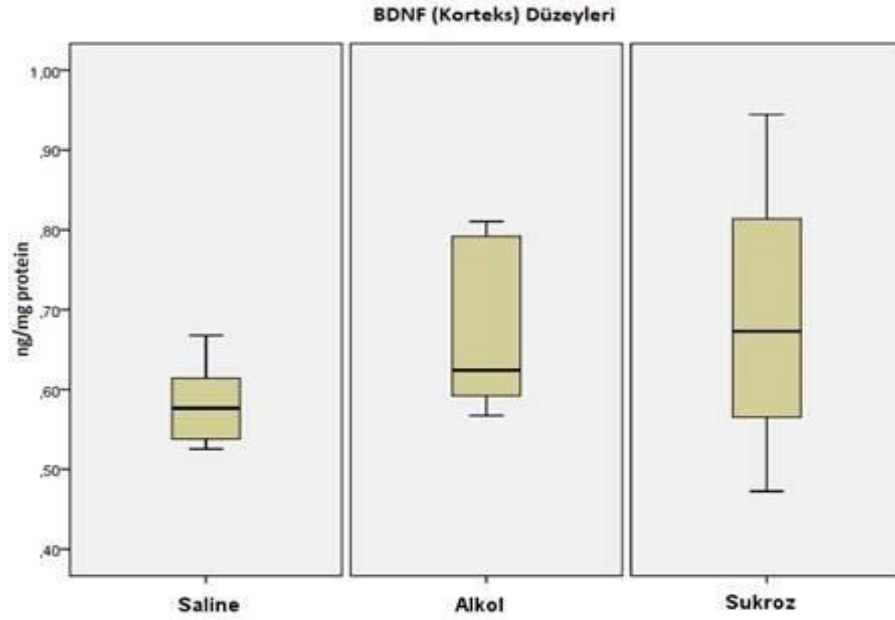
#### 4.1.1. Beyin Korteks Dokusu BDNF, NT-3, NT-4, AOPP, 8-OHdG ve IL-1 $\beta$ Düzey Tayini Bulguları

##### 4.1.1.1. Beyin korteks dokusu BDNF düzey tayini bulguları

Grupların korteks dokusu BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,162$ ) (Çizelge 4.1, Çizim 4.1).

**Çizelge 4. 1.** Gruplara göre sıçanların korteks dokusu BDNF düzeyleri

Gruplar	BDNF Düzeyi (ng/mg protein) Median (25.Persentil -75. Persentil)	Gruplar Arası P Değeri
SG	0,3418 (0,3240-0,3801)	0,162
KAG	0,3495 (0,3225-0,3738)	
KSG	0,2975 (0,2762-0,3591)	



**Çizim 4. 1.** Gruplara göre sıçanların korteks dokusu BDNF düzeyleri

#### 4.1.1.2. Beyin korteks dokusu NT-3 düzey tayini bulguları

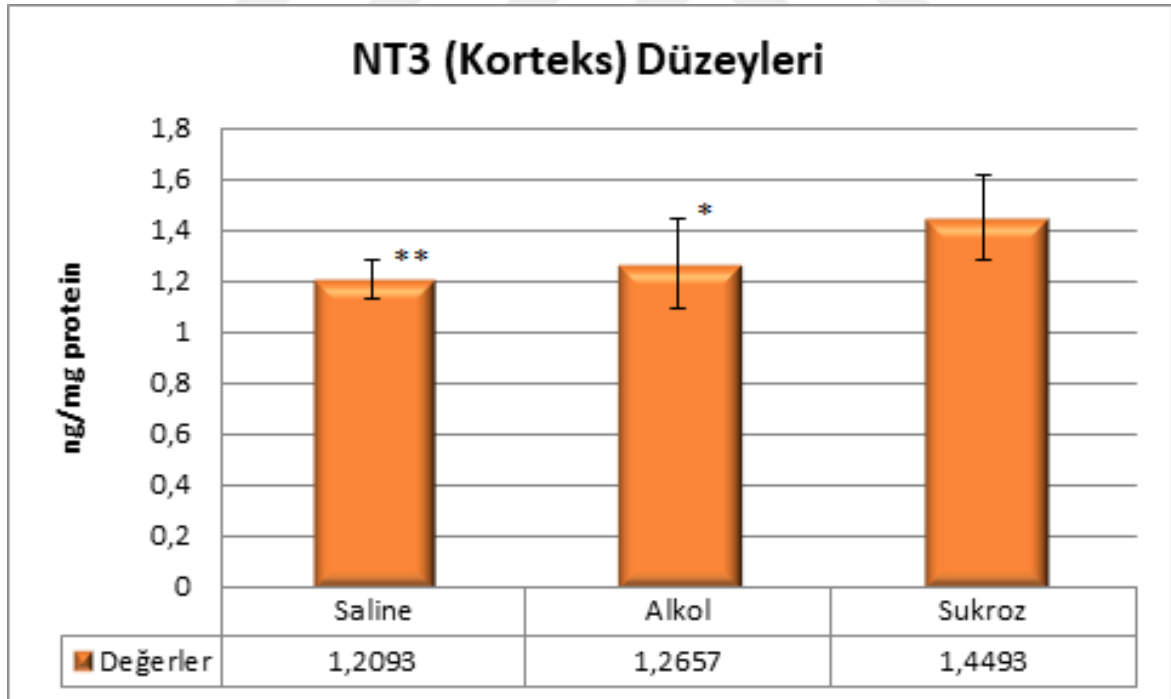
SG ve KAG arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,722).

KSG'nda KAG'na göre NT-3 düzeyleri bakımından anlamlı bir artış söz konusudur (p=0,049).

SG ve KSG arasında, SG'ye göre KSG'de NT-3 düzeylerinde bir artış söz konusudur (p=0,009) (Çizelge 4.2, Çizim 4.2).

Çizelge 4. 2. Gruplara göre sıçanların korteks dokusu NT-3 düzeyleri

Gruplar	NT-3 Düzeyi (ng/mg protein) Ortalama ± Standart Hata	Gruplar Arası P Değeri
SG	1,2093±0,07673	0,009
KAG	1,2657±0,17465	
KSG	1,4493±0,16396	



Çizim 4. 2. Gruplara göre sıçanların korteks dokusu NT-3 düzeyleri

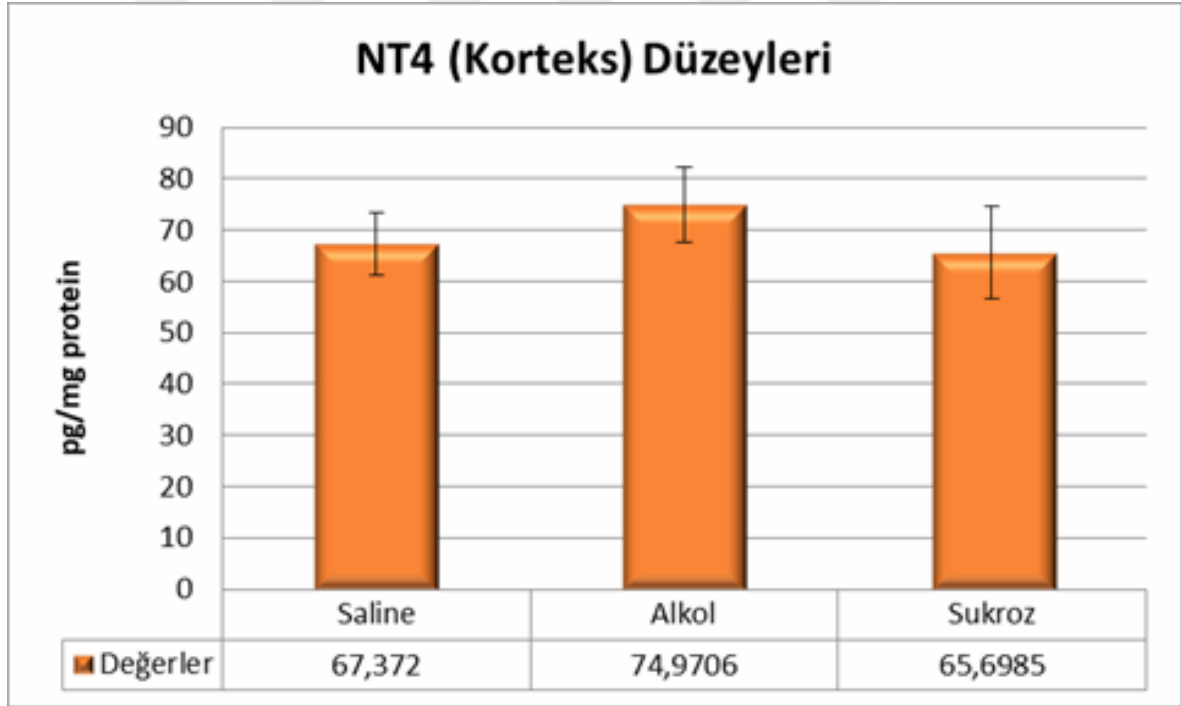
\*\* p=0,009 \* p=0,049

#### 4.1.1.3. Beyin korteks dokusu NT-4 düzey tayini bulguları

Grupların korteks dokusu NT-4 düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,053) (Çizelge 4.3, Çizim 4.3).

Çizelge 4. 3. Gruplara göre sıçanların korteks dokusu NT-4 düzeyleri

Gruplar	NT-4 Düzeyi (pg/mg protein) Ortalama ± Standart Hata	Gruplar Arası P değeri
SG	67,3720±6,11028	0,053
KAG	74,9706±7,34101	
KSG	65,6985±9,02349	



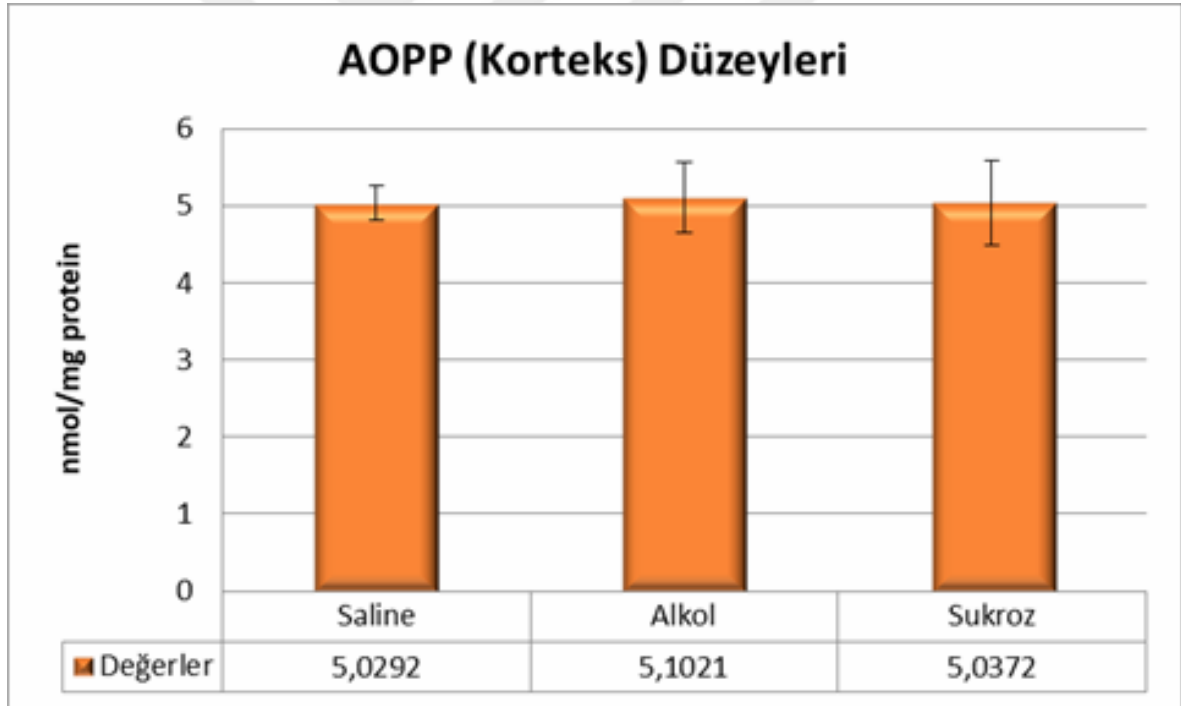
Çizim 4. 3. Gruplara göre sıçanların korteks dokusu NT-4 düzeyleri

#### 4.1.1.4. Beyin korteks dokusu AOPP düzey tayini bulguları

Grupların korteks dokusu AOPP düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,934$ ) (Çizelge 4.4, Çizim 4.4).

**Çizelge 4. 4.** Gruplara göre sıçanların korteks dokusu AOPP düzeyleri

Gruplar	AOPP Düzeyi (nmol/mg protein) Ortalama $\pm$ Standart Hata	Gruplar Arası P Değeri
SG	5,0292 $\pm$ 0,22448	0,934
KAG	5,1021 $\pm$ 0,45671	
KSG	5,0372 $\pm$ 0,55047	



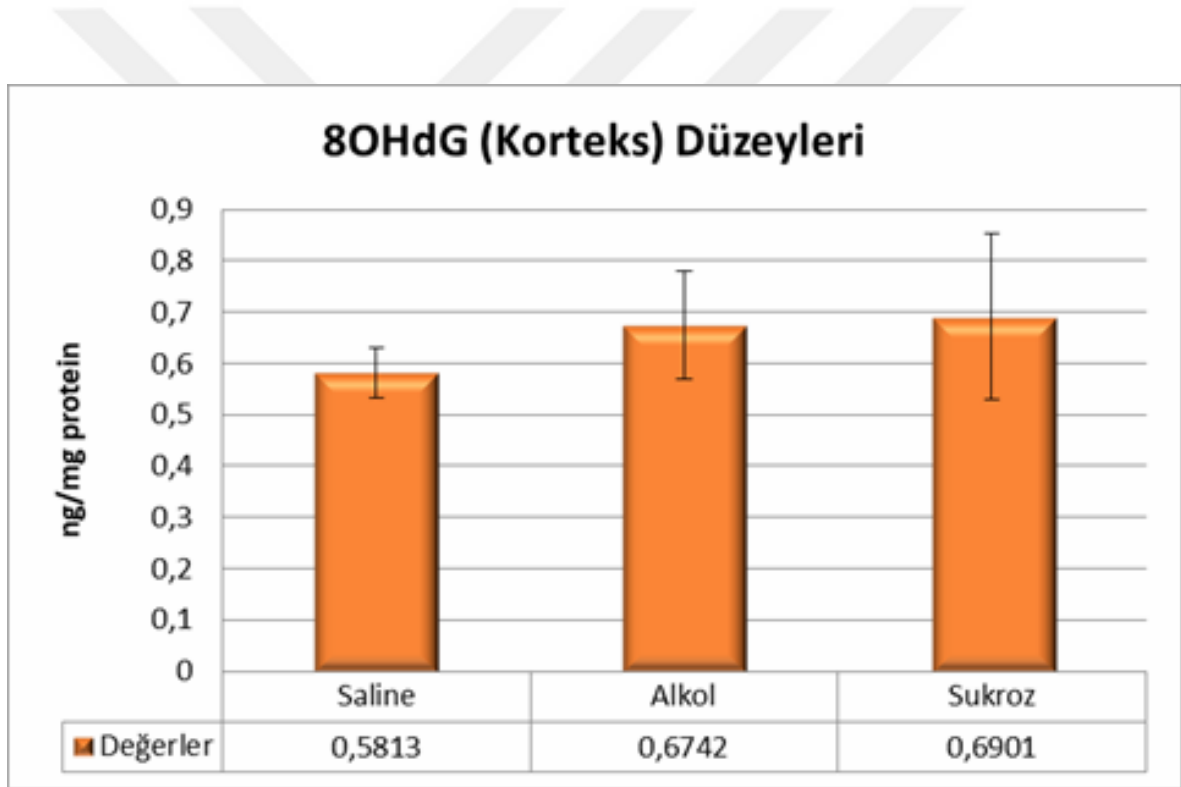
**Çizim 4. 4.** Gruplara göre sıçanların korteks dokusu AOPP düzeyleri

#### 4.1.1.5. Beyin korteks dokusu 8-OHdG düzey tayini bulguları

Grupların korteks dokusu 8-OHdG düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,147$ ) (Çizelge 4.5, Çizim 4.5).

Çizelge 4. 5. Gruplara göre sıçanların korteks dokusu 8-OHdG düzeyleri

Gruplar	8-OHdG Düzeyi (ng/mg protein) Median (25.Persentil -75. Persentil)	Gruplar Arası P Değeri
SG	0,5766 (0,5376-0,6222)	0,147
KAG	0,6241 (0,5918-0,7922)	
KSG	0,6729 (0,5608-0,8454)	



Çizim 4. 5. Gruplara göre sıçanların korteks dokusu 8-OHdG düzeyleri

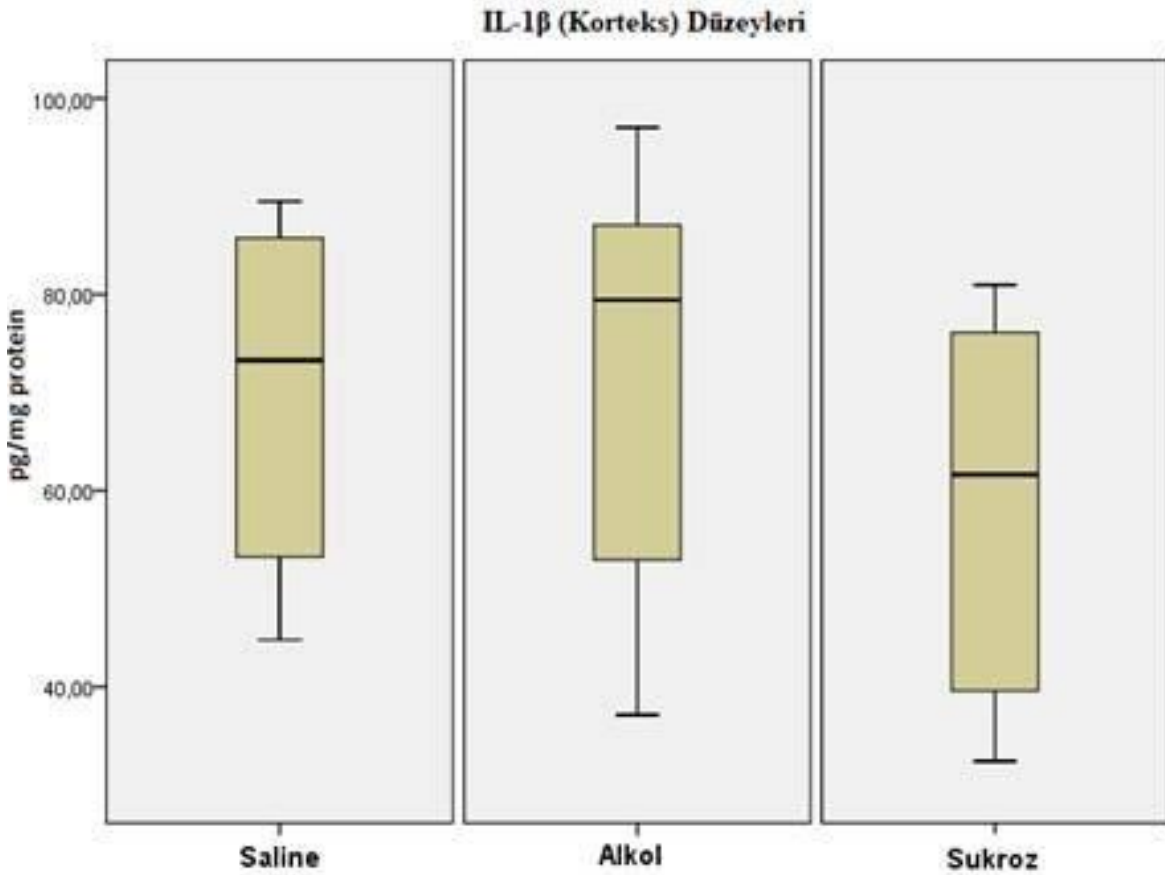


#### 4.1.1.6. Beyin korteks dokusu IL-1 $\beta$ düzey tayini bulguları

Grupların korteks dokusu IL-1 $\beta$  düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,282) (Çizelge 4.6, Çizim 4.6).

**Çizelge 4. 6.** Gruplara göre sıçanların korteks dokusu IL-1 $\beta$  düzeyleri

Gruplar	IL-1 $\beta$ Düzeyi (pg/mg protein) Median (25.Persentil -75. Persentil)	Gruplar Arası P Değeri
SG	73,2745 (50,6466-85,8408)	0,282
KAG	79,4437 (49,6174-88,5492)	
KSG	61,6254 (38,5676-77,0670)	



**Çizim 4. 6.** Gruplara göre sıçanların korteks dokusu IL-1 $\beta$  düzeyleri

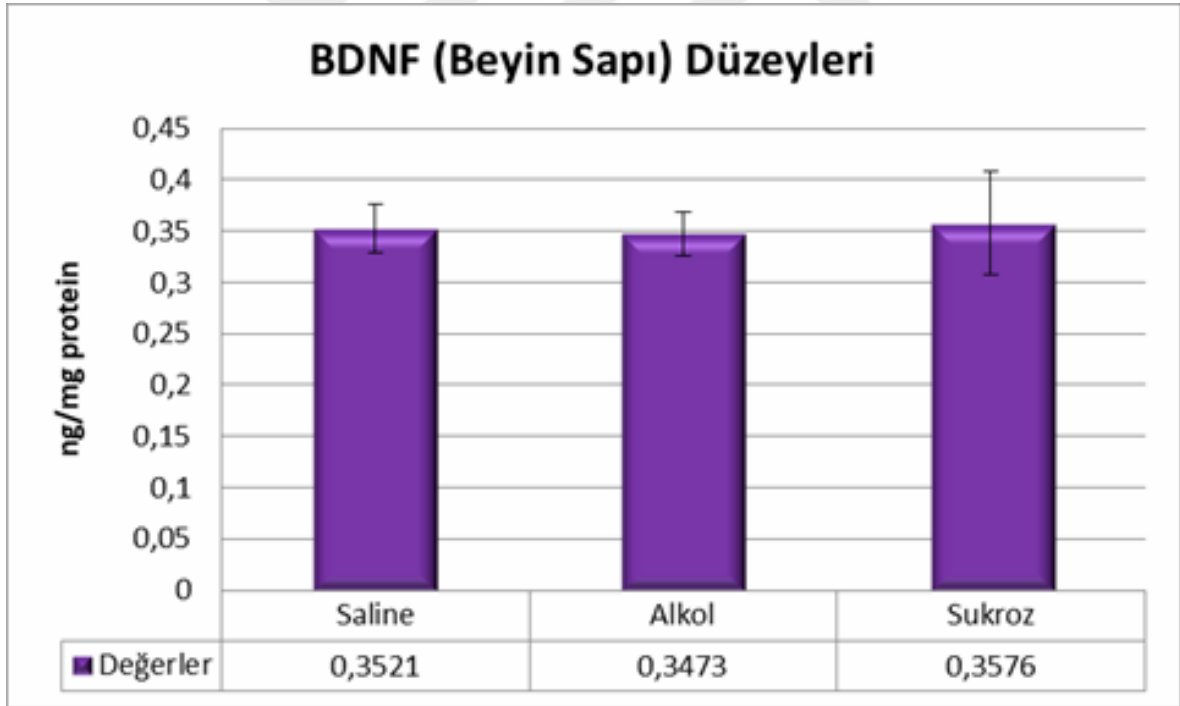
#### 4.1.2. Beyin Sapı Dokusu BDNF, NT-3, NT-4, AOPP, 8-OHdG ve IL-1 $\beta$ Düzey Tayini Bulguları

##### 4.1.2.1. Beyin sapı dokusu BDNF düzey tayini bulguları

Grupların beyin sapı dokusu BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,837$ ) (Çizim 4.7).

Çizelge 4. 7. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu BDNF düzeyleri

Gruplar	BDNF Düzeyi (ng/mg protein) Ortalama $\pm$ Standart Hata	Gruplar Arası P değeri
SG	0,3521 $\pm$ 0,03580	0,837
KAG	0,3473 $\pm$ 0,02093	
KSG	0,3576 $\pm$ 0,05056	



Çizim 4. 7. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu BDNF düzeyleri

#### 4.1.2.2. Beyin sapı dokusu NT-3 düzey tayini bulguları

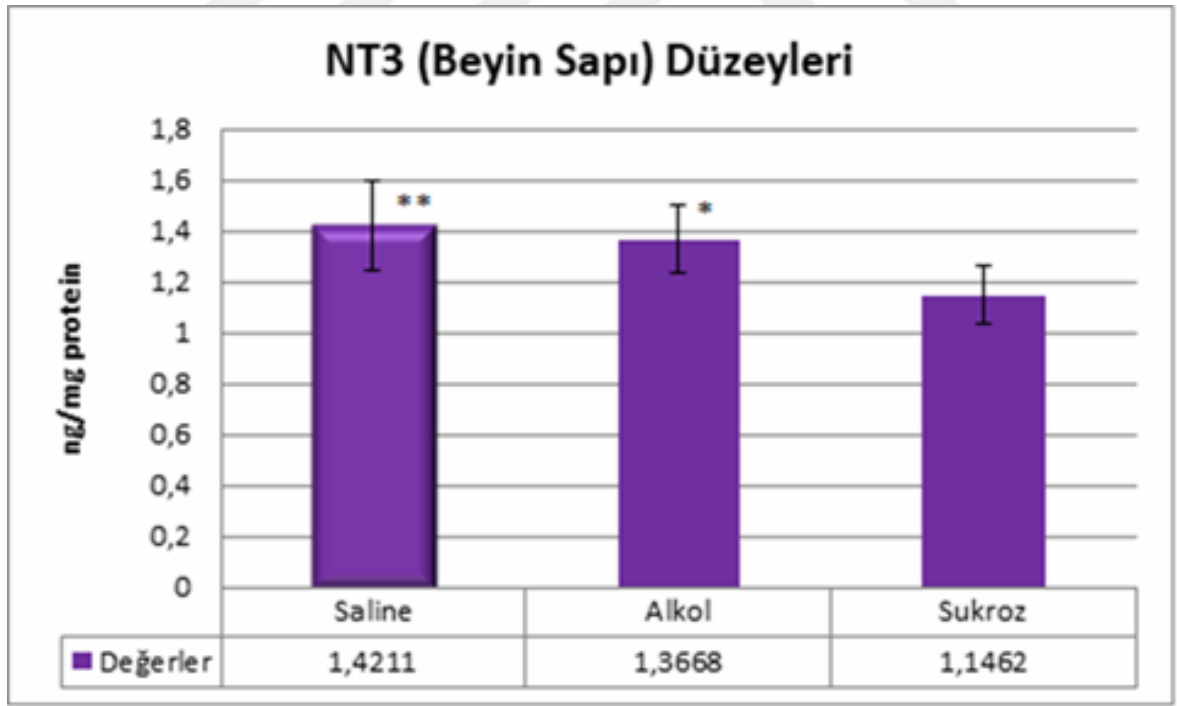
SG ve KAG arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,738$ ).

KSG'nda KAG'na göre NT-3 düzeyleri bakımından anlamlı bir azalma söz konusudur ( $p=0,016$ ).

SG ve KSG arasında, SG'ye göre KSG'de NT-3 düzeylerinde bir düşüş söz konusudur ( $p=0,003$ ) (Çizelge 4.8, Çizim 4.8).

Çizelge 4. 8. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu NT-3 düzeyleri

Gruplar	NT-3 Düzeyi (ng/mg protein) Ortalama $\pm$ Standart Hata	Gruplar Arası P değeri
SG	1,4211 $\pm$ 0,17947	0,0025
KAG	1,3668 $\pm$ 0,13322	
KSG	1,1462 $\pm$ 0,11519	



Çizim 4. 8. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu NT-3 düzeyleri

\*\*  $p=0,003$  \*  $p=0,016$

#### 4.1.2.3. Beyin sapı dokusu NT-4 düzey tayini bulguları

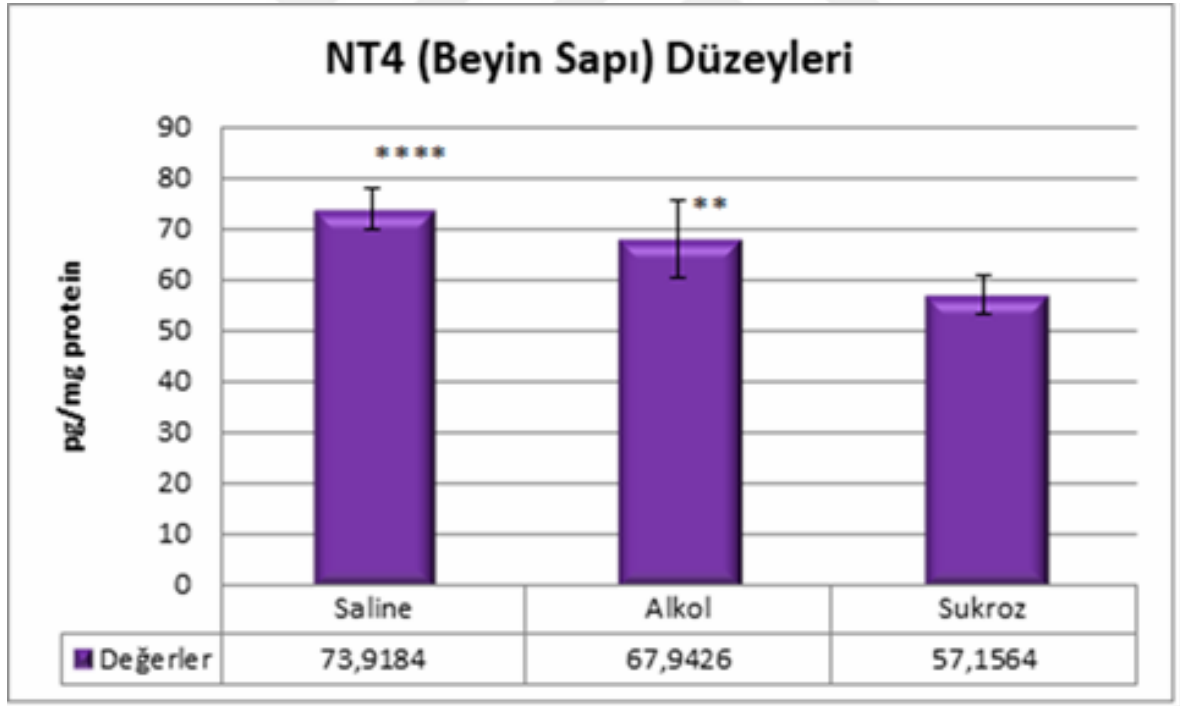
SG ve KAG arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,094$ ).

KAG'nda NT-4 düzeyleri KSG'na göre anlamlı olarak yüksektir ( $p=0,002$ ).

SG ve KSG arasında, SG'ye göre KSG'de NT-4 düzeylerinde bir düşüş söz konusudur ( $p < 0,0001$ ) (Çizelge 4.9, Çizim 4.9).

Çizelge 4. 9. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu NT-4 düzeyleri

Gruplar	NT-4 Düzeyi (pg/mg protein) Ortalama $\pm$ Standart Hata	Gruplar Arası P değeri
SG	73,9184 $\pm$ 4,10442	< 0,0001
KAG	67,9426 $\pm$ 7,57020	
KSG	57,1564 $\pm$ 3,76832	



Çizim 4. 9. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu NT-4 düzeyleri

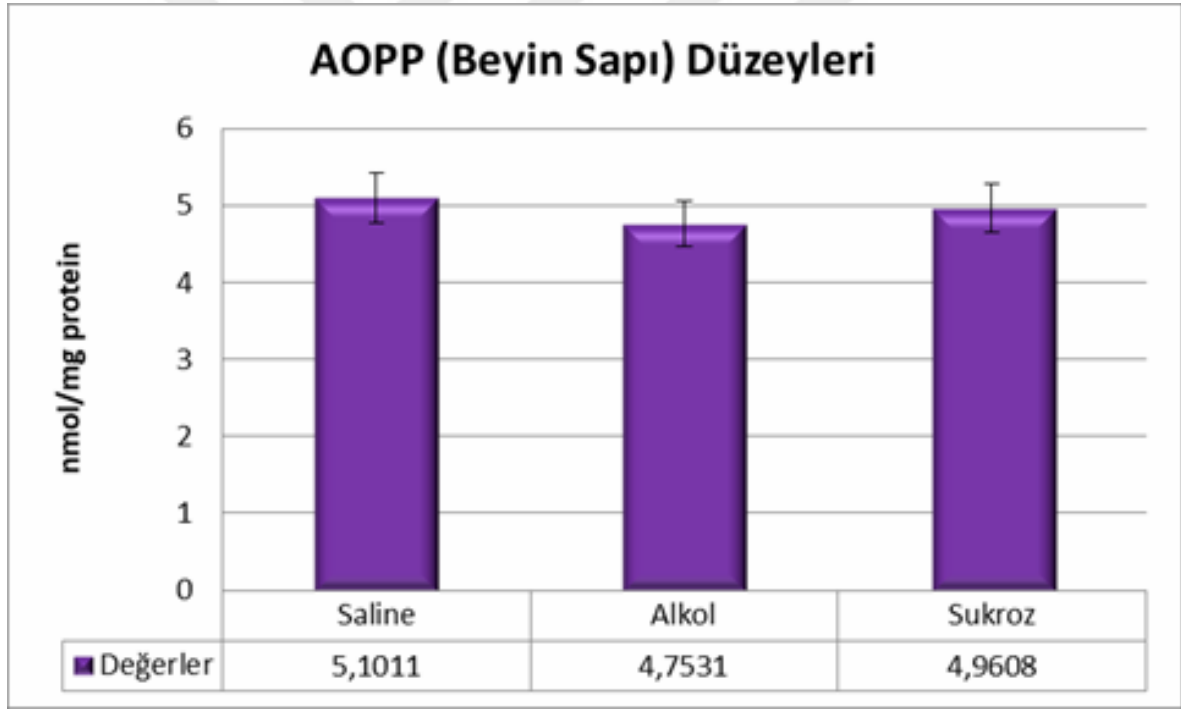
\*\*\*\*  $p < 0,0001$  \*\*  $p = 0,002$

#### 4.1.2.4. Beyin sapı dokusu AOPP düzeyi bulguları

Grupların beyin sapı dokusu AOPP düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,108$ ) (Çizelge 4.10, Çizim 4.10).

**Çizelge 4. 10.** Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu AOPP düzeyleri

Gruplar	AOPP Düzeyi (nmol/mg protein) Ortalama $\pm$ Standart Hata	Gruplar Arası P değeri
SG	5,1011 $\pm$ ,32671	0,108
KAG	4,7531 $\pm$ 0,29748	
KSG	4,9608 $\pm$ 0,31800	



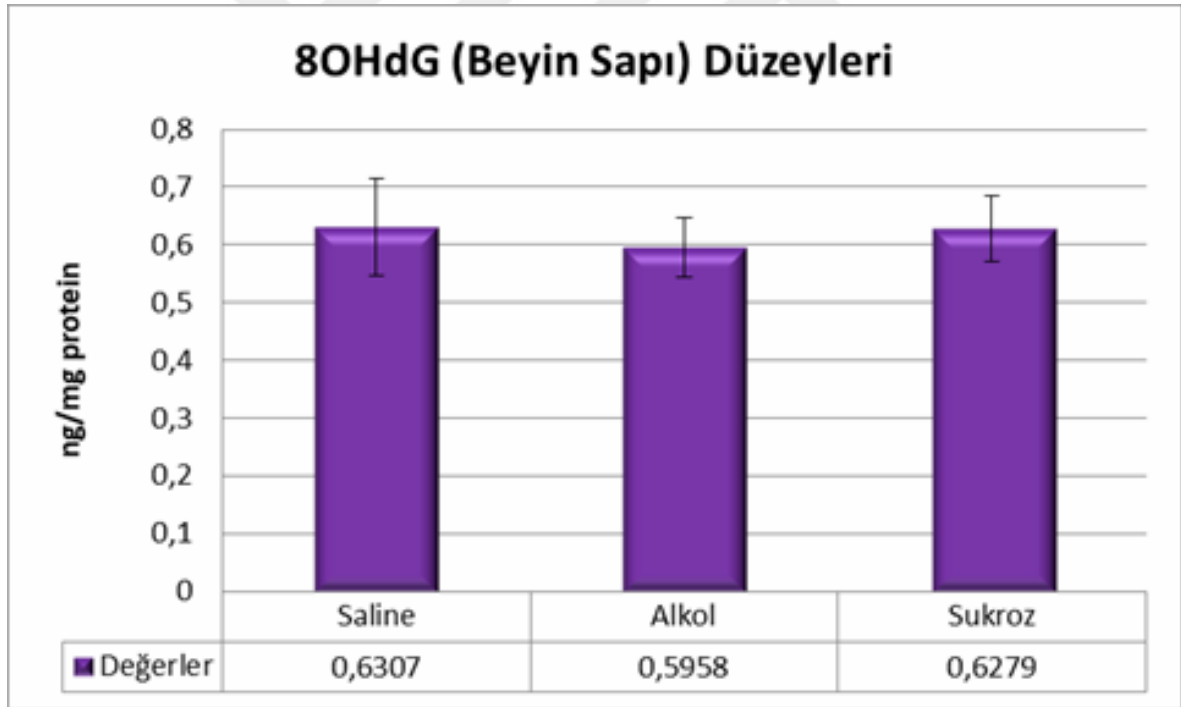
**Çizim 4. 10.** Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu AOPP düzeyleri

#### 4.1.2.5. Beyin sapı dokusu 8-OHdG düzey tayini bulguları

Grupların beyin sapı dokusu 8-OHdG düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,512) (Çizelge 4.11, Çizim 4.11).

**Çizelge 4. 11.** Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu 8-OHdG düzeyleri

Gruplar	8-OHdG Düzeyi (ng/mg protein) Ortalama $\pm$ Standart Hata	Gruplar Arası P değeri
SG	0,6307 $\pm$ 0,08505	0,512
KAG	0,5958 $\pm$ 0,05081	
KSG	0,6279 $\pm$ 0,05726	



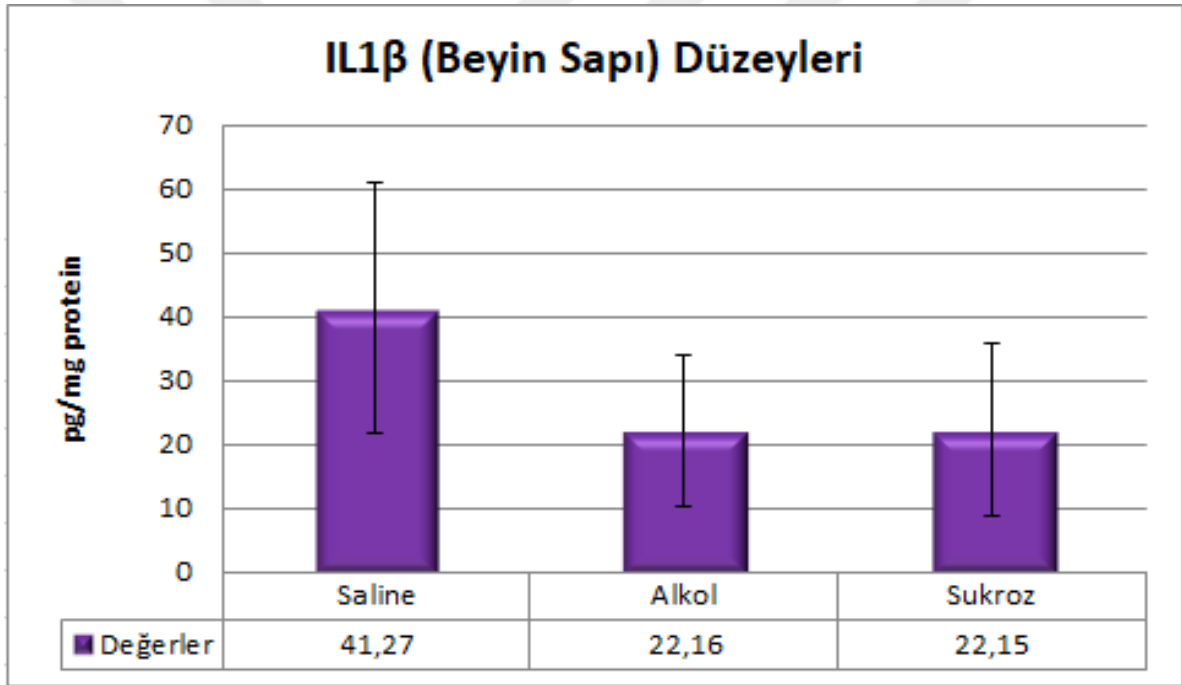
**Çizim 4. 11.** Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu 8-OHdG düzeyleri

#### 4.1.2.6. Beyin sapı dokusu IL-1 $\beta$ düzey tayini bulguları

Grupların beyin sapı dokusu IL-1 $\beta$  düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,313$ ) (Çizelge 4.12, Çizim 4.12).

Çizelge 4. 12. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu IL-1 $\beta$  düzeyleri

Gruplar	IL-1 $\beta$ Düzeyi (pg/mg protein) Ortalama $\pm$ Standart Hata	Gruplar Arası P değeri
SG	41,2759 $\pm$ 19,73685	0,313
KAG	22,1649 $\pm$ 11,80683	
KSG	22,1571 $\pm$ 13,52639	



Çizim 4. 12. Gruplara göre sıçanların beyin sapı dokusu IL-1 $\beta$  düzeyleri

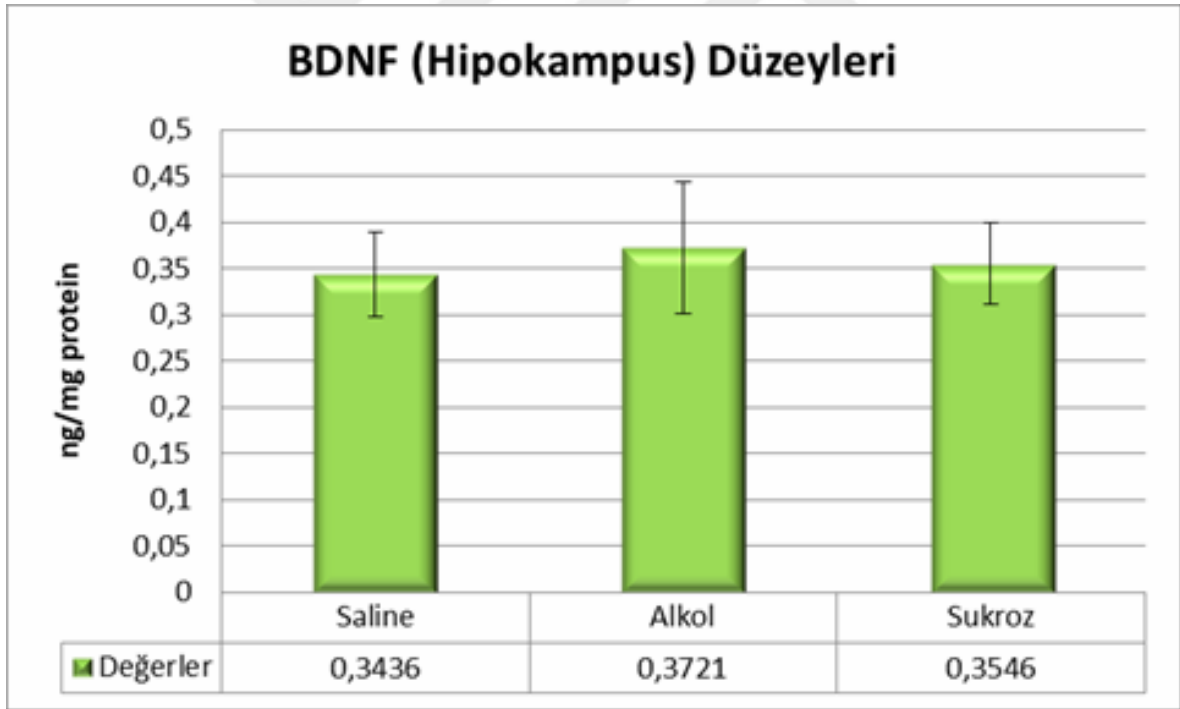
### 4.1.3. Hipokampus Dokusu BDNF, NT-3, NT-4, AOPP, 8-OHdG ve IL-1 $\beta$ Düzey Tayini Bulguları

#### 4.1.3.1. Hipokampus dokusu BDNF düzey tayini bulguları

Grupların hipokampus dokusu BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,669$ ) (Çizelge 4.13, Çizim 4.13).

Çizelge 4. 13. Gruplara göre sıçanların hipokampus dokusu BDNF düzeyleri

Gruplar	BDNF Düzeyi (ng/mg protein) Ortalama $\pm$ Standart Hata	Gruplar Arası P değeri
SG	0,3436 $\pm$ 0,04551	0,669
KAG	0,3721 $\pm$ 0,07052	
KSG	0,3546 $\pm$ 0,04381	



Çizim 4. 13. Gruplara göre sıçanların hipokampus dokusu BDNF düzeyleri

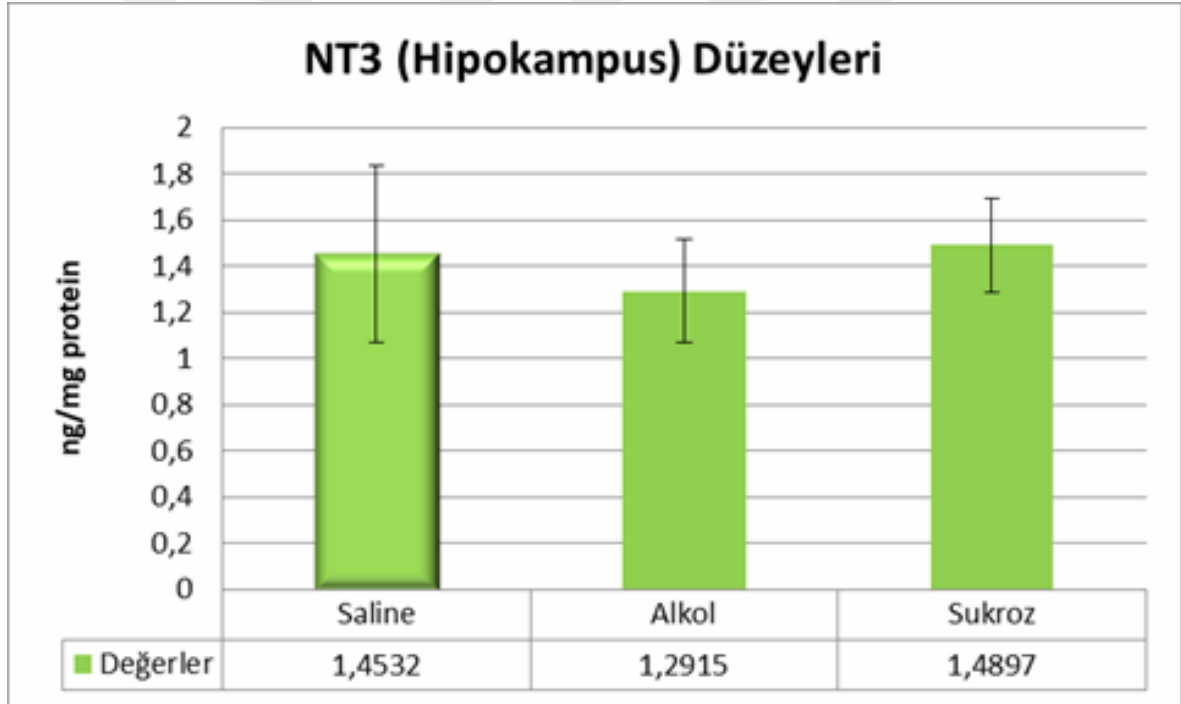


#### 4.1.3.2. Hipokampus dokusu NT-3 düzeyi bulguları

Grupların hipokampus dokusu NT-3 düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,451$ ) (Çizelge 4.14, Çizim 4.14).

Çizelge 4. 14. Gruplara göre sıçanların hipokampus dokusu NT-3 düzeyleri

Gruplar	NT-3 Düzeyi (ng/mg protein) Ortalama $\pm$ Standart Hata	Gruplar Arası P değeri
SG	1,4532 $\pm$ 0,38335	0,451
KAG	1,2915 $\pm$ 0,22302	
KSG	1,4897 $\pm$ 0,20372	



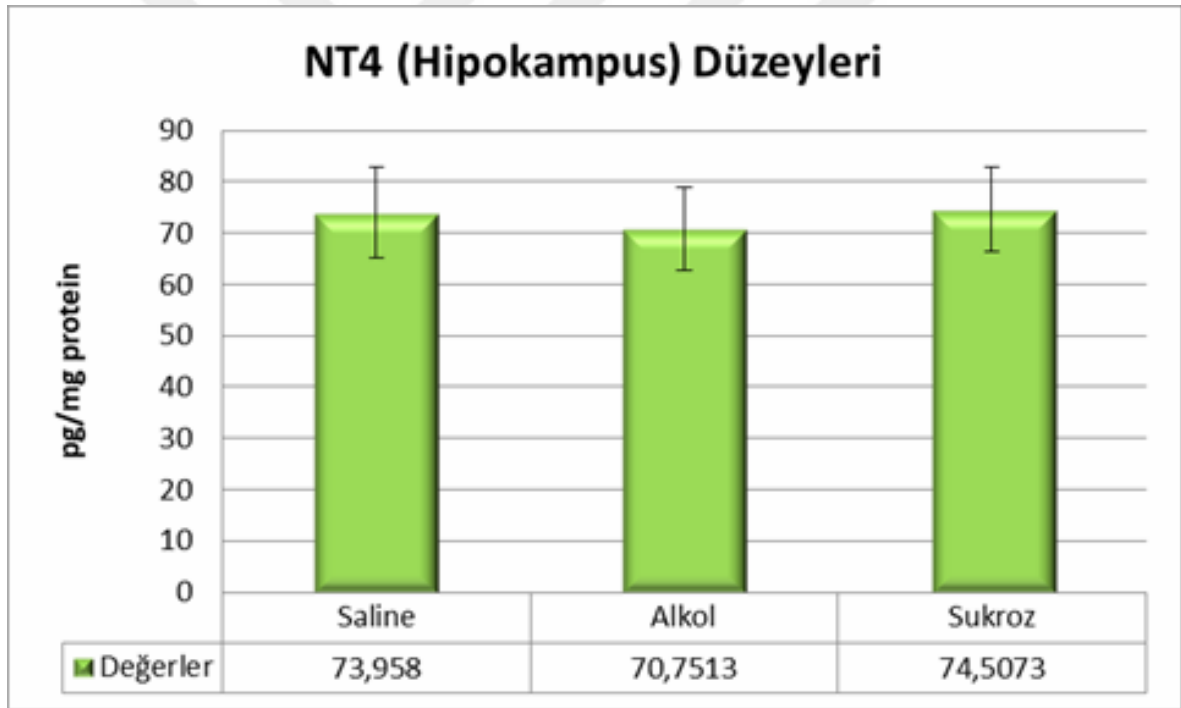
Çizim 4. 14. Gruplara göre sıçanların hipokampus dokusu NT-3 düzeyleri

#### 4.1.3.3. Hipokampus dokusu NT-4 düzeyi bulguları

Grupların hipokampus dokusu NT-4 düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,707$ ) (Çizelge 4.15, Çizim 4.15).

Çizelge 4. 15. Gruplara göre sıçanların hipokampus dokusu NT-4 düzeyleri

Gruplar	NT-4 Düzeyi (pg/mg protein) Ortalama $\pm$ Standart Hata	Gruplar Arası P değeri
SG	73,9580 $\pm$ 8,74509	0,707
KAG	70,7513 $\pm$ 7,98020	
KSG	74,5073 $\pm$ 8,28049	



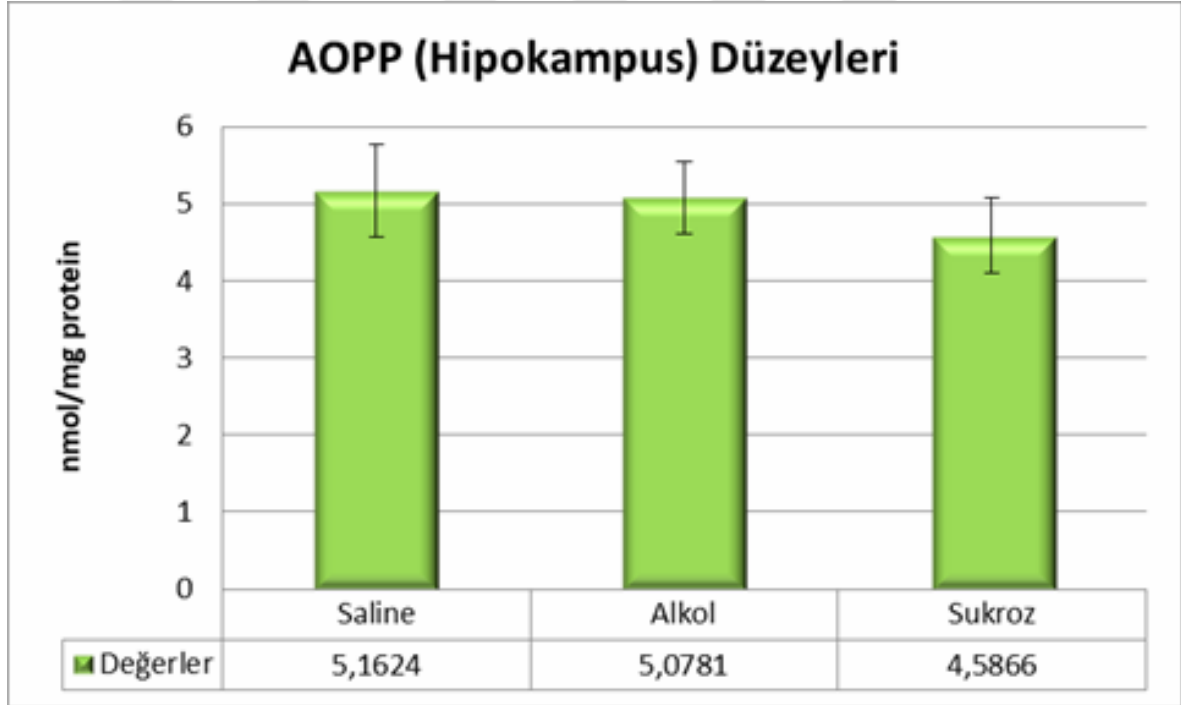
Çizim 4. 15. Gruplara göre sıçanların hipokampus dokusu NT-4 düzeyleri

#### 4.1.3.4. Hipokampus dokusu AOPP düzey tayini bulguları

Grupların hipokampus dokusu AOPP düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,154$ ) (Çizelge 4.16, Çizim 4.16).

Çizelge 4. 16. Gruplara göre sıçanların hipokampus dokusu AOPP düzeyleri

Gruplar	AOPP Düzeyi (nmol/mg protein) Ortalama $\pm$ Standart Hata	Gruplar Arası P değeri
SG	5,1624 $\pm$ 0,60052	0,154
KAG	5,0781 $\pm$ 0,47190	
KSG	4,5866 $\pm$ 0,48516	



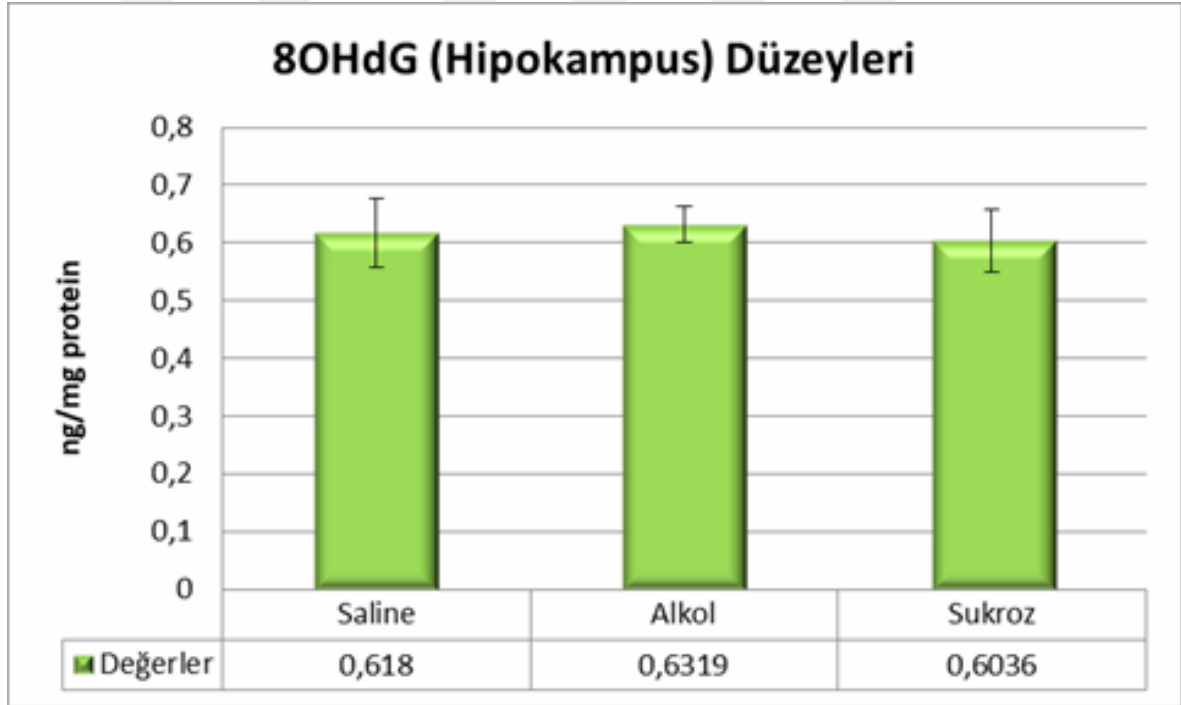
Çizim 4. 16. Gruplara göre sıçanların hipokampus dokusu AOPP düzeyleri

#### 4.1.3.5. Hipokampus dokusu 8-OHdG düzey tayini bulguları

Grupların hipokampus dokusu 8-OHdG düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,625$ ) (Çizelge 4.17, Çizim 4.17).

Çizelge 4. 17. Gruplara göre sıçanların hipokampus dokusu 8-OHdG düzeyleri

Gruplar	8-OHdG Düzeyi (ng/mg protein) Ortalama $\pm$ Standart Hata	Gruplar Arası P değeri
SG	0,6180 $\pm$ 0,05948	0,625
KAG	0,6319 $\pm$ 0,03137	
KSG	0,6036 $\pm$ 0,05374	



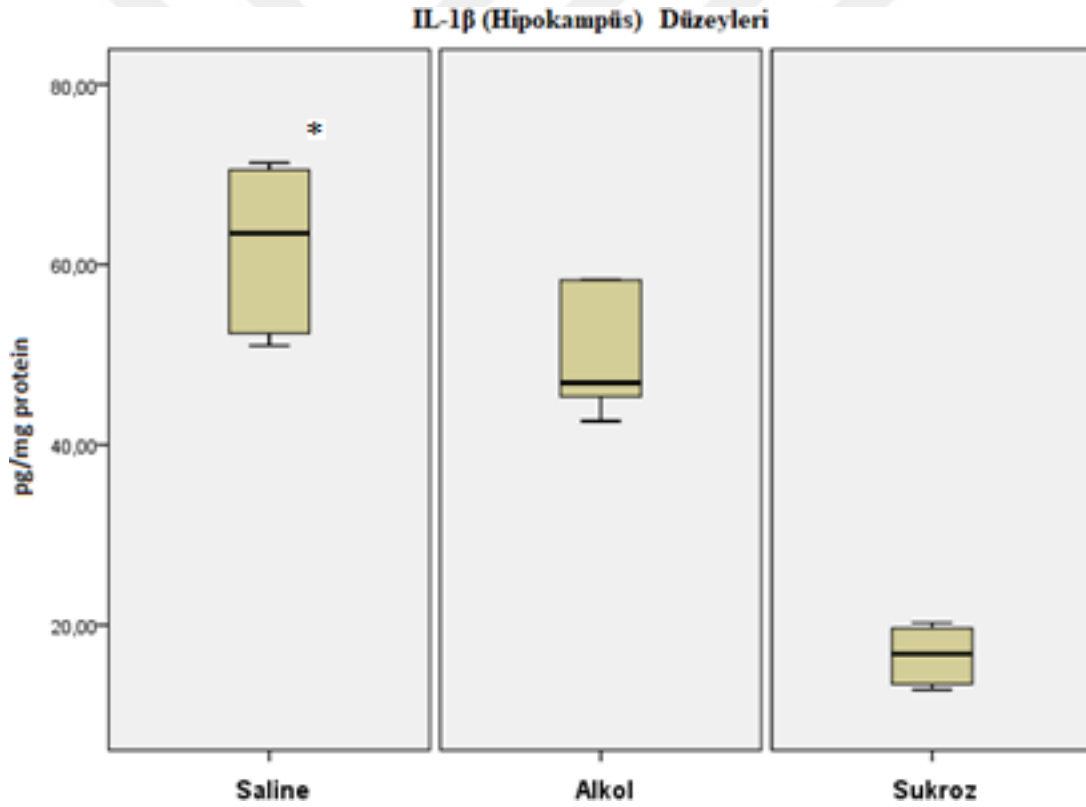
Çizim 4. 17. Gruplara göre sıçanların hipokampus dokusu 8-OHdG düzeyleri

#### 4.1.3.6. Hipokampus dokusu IL-1 $\beta$ düzeyi tayini bulguları

Grupların hipokampus dokusu IL-1 $\beta$  düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,002). Bu fark SG'nda KSG'na göre anlamlı bir artış olarak gözlenmiştir (p=0,002) (Çizelge 4.18, Çizim 4.18).

Çizelge 4. 18. Gruplara göre sıçanların hipokampus dokusu IL-1 $\beta$  düzeyleri

Gruplar	IL-1 $\beta$ Düzeyi (pg/mg protein) Median (25.Persentil -75. Persentil)	Gruplar Arası P Değeri
SG	63,4812 (52,0289-70,7142)	0,002
KAG	46,8761 (44,6559-63,3049)	
KSG	16,7960 (13,2858-19,7888)	



Çizim 4. 18. Gruplara göre sıçanların hipokampus dokusu IL-1 $\beta$  düzeyleri  
\* p=0,002

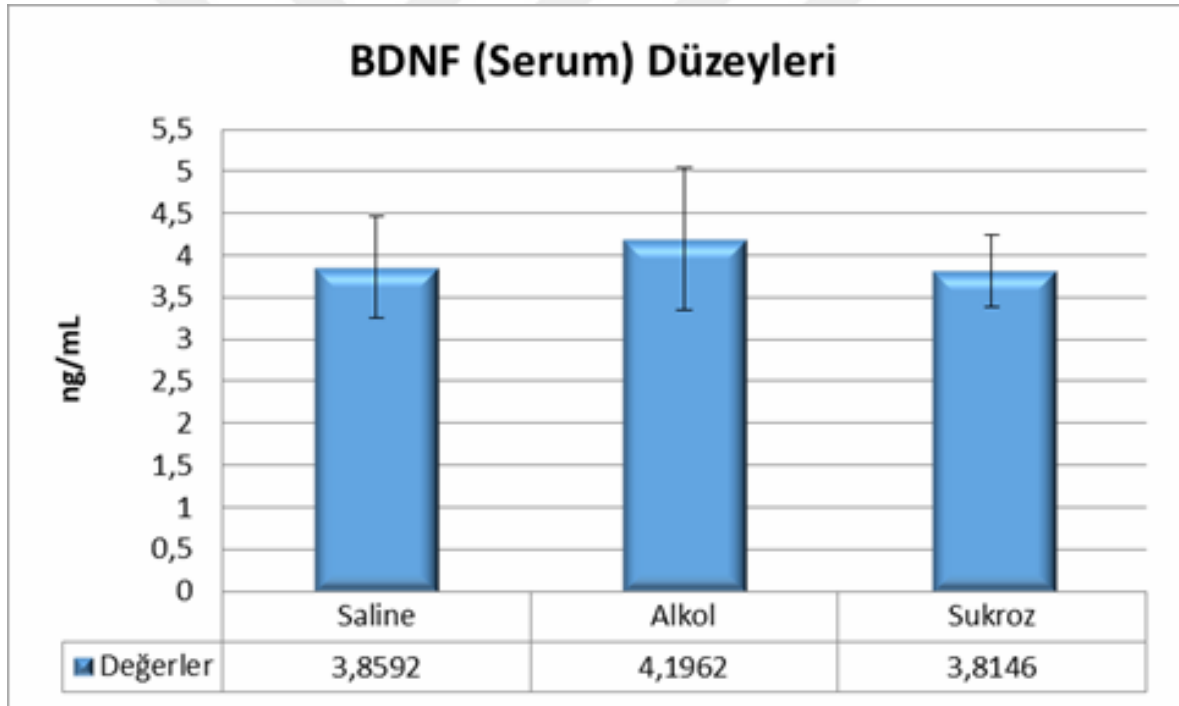
#### 4.1.4. Serum BDNF, NT-3, NT-4, AOPP, 8-OHdG ve IL-1 $\beta$ Düzey Tayini Bulguları

##### 4.1.4.1. Serum BDNF düzey tayini bulguları

Grupların serum BDNF düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,453) (Çizelge 4.19, Çizim 4.19).

Çizelge 4. 19. Gruplara göre sıçanların serum BDNF düzeyleri

Gruplar	BDNF Düzeyi (ng/mL) Ortalama $\pm$ Standart Hata	Gruplar Arası P değeri
SG	3,8592 $\pm$ 0,60944	0,453
KAG	4,1962 $\pm$ 0,84527	
KSG	3,8146 $\pm$ ,42968	



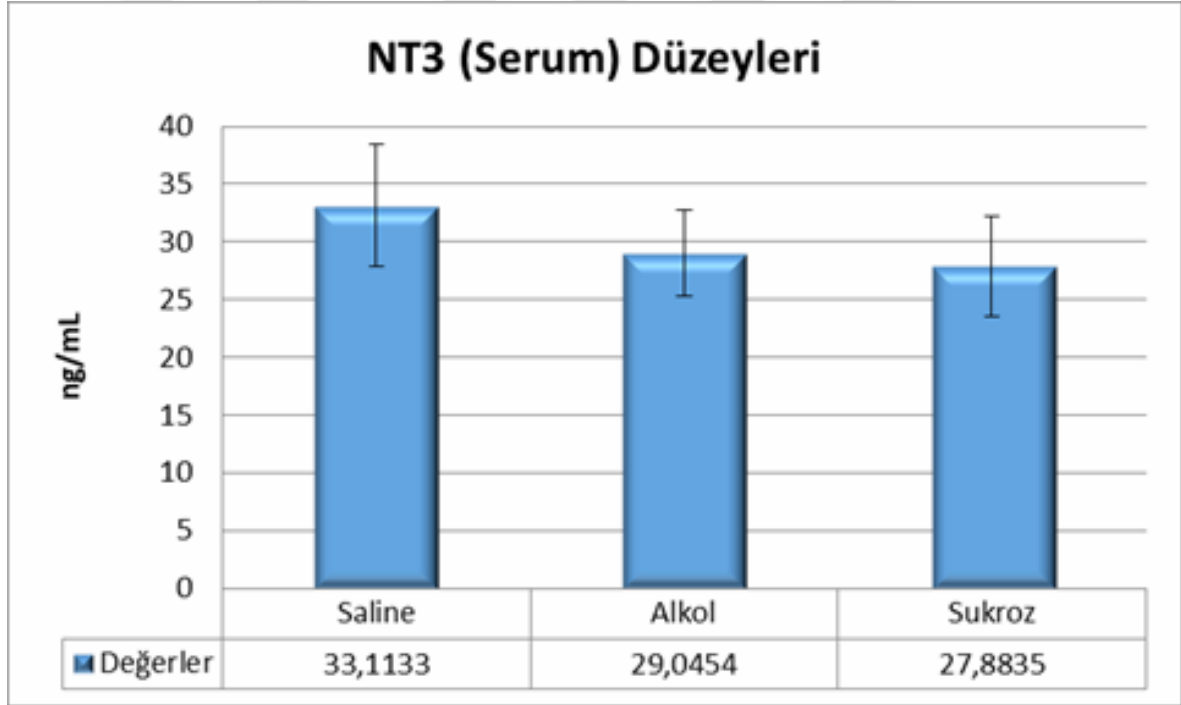
Çizim 4. 19. Gruplara göre sıçanların serum BDNF düzeyleri

#### 4.1.4.2. Serum NT-3 düzeyi bulguları

Grupların serum NT-3 düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,074$ ) (Çizelge 4.20, Çizim 4.20).

Çizelge 4. 20. Gruplara göre sıçanların serum NT-3 düzeyleri

Gruplar	NT-3 Düzeyi (ng/mL) Ortalama $\pm$ Standart Hata	Gruplar Arası P değeri
NKG	33,1133 $\pm$ 5,30817	0,074
KAG	29,0454 $\pm$ 3,74579	
KSG	27,8835 $\pm$ 4,36706	



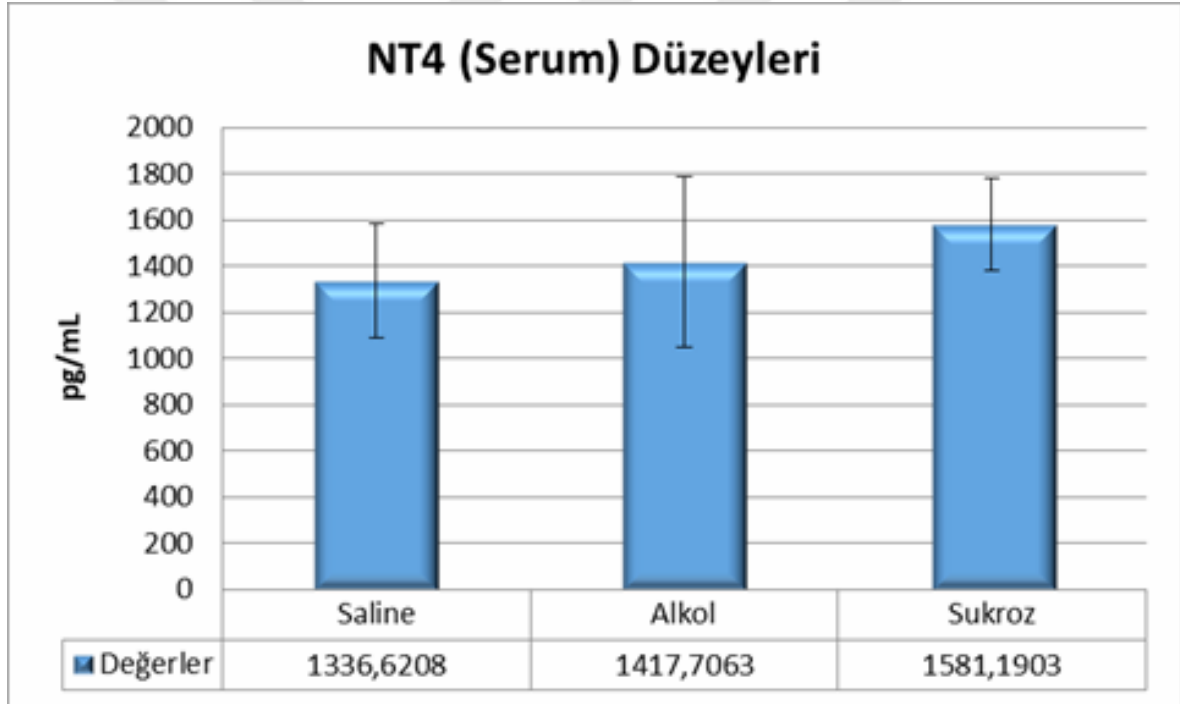
Çizim 4. 20. Gruplara göre sıçanların serum NT-3 düzeyleri

#### 4.1.4.3. Serum NT-4 düzey tayini bulguları

Grupların serum NT-4 düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,232$ ) (Çizelge 4.21, Çizim 4.21).

**Çizelge 4. 21.** Gruplara göre sıçanların serum NT-4 düzeyleri

Gruplar	NT-4 Düzeyi (pg/mL) Ortalama $\pm$ Standart Hata	Gruplar Arası P değeri
SG	1336,6208 $\pm$ 244,81364	0,232
KAG	1417,7063 $\pm$ 370,29301	
KSG	1581,1903 $\pm$ 201,49321	



**Çizim 4. 21.** Gruplara göre sıçanların serum NT-4 düzeyleri



#### 4.1.4.4. Serum AOPP düzey tayini bulguları

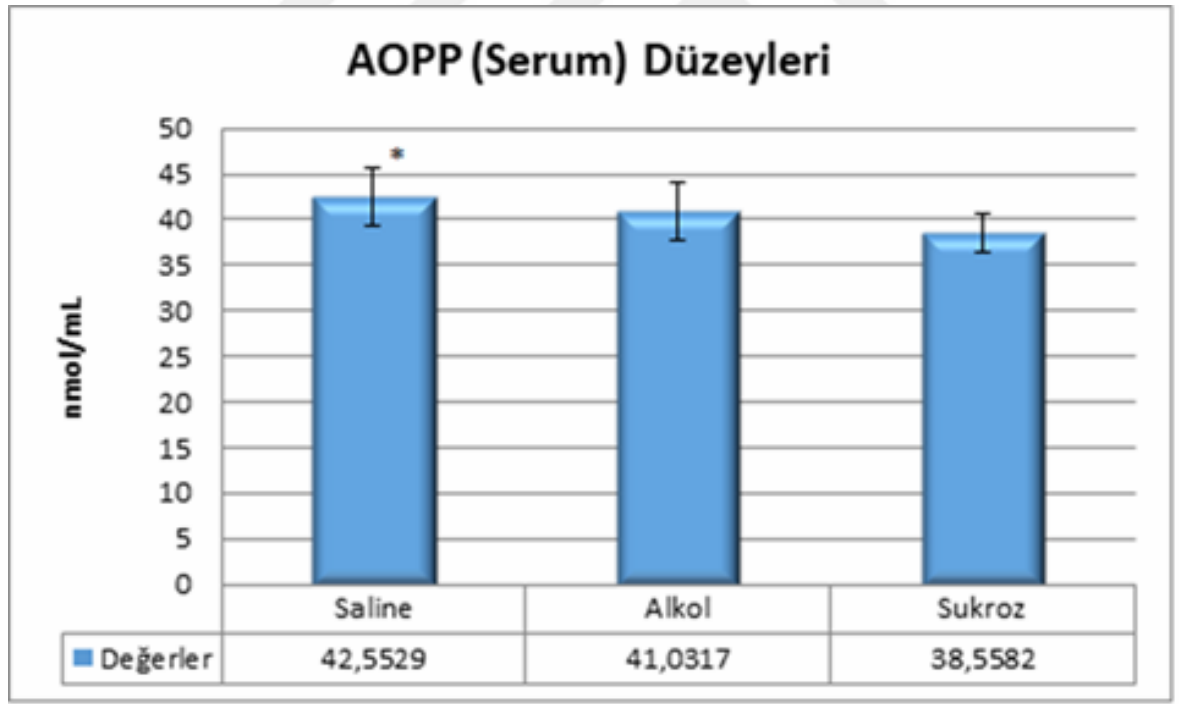
Grupların serum AOPP düzeyleri karşılaştırıldığında NKG ve KAG arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,221$ ).

KAG ve KSG arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,0549$ ).

KSG AOPP düzeyleri SG'na göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0,029$ ) (Çizelge 4.22, Çizim 4.22).

**Çizelge 4. 22.** Gruplara göre sıçanların serum AOPP düzeyleri)

Gruplar	AOPP Düzeyi (nmol/mL Ortalama $\pm$ Standart Hata)	Gruplar Arası P değeri
SG	42,5529 $\pm$ 3,11916	0,035
KAG	41,0317 $\pm$ 3,18391	
KSG	38,5582 $\pm$ 2,21280	



**Çizim 4. 22.** Gruplara göre sıçanların serum AOPP düzeyleri

\*  $p=0,029$

#### 4.1.4.5. Serum 8-OHdG düzey tayini bulguları

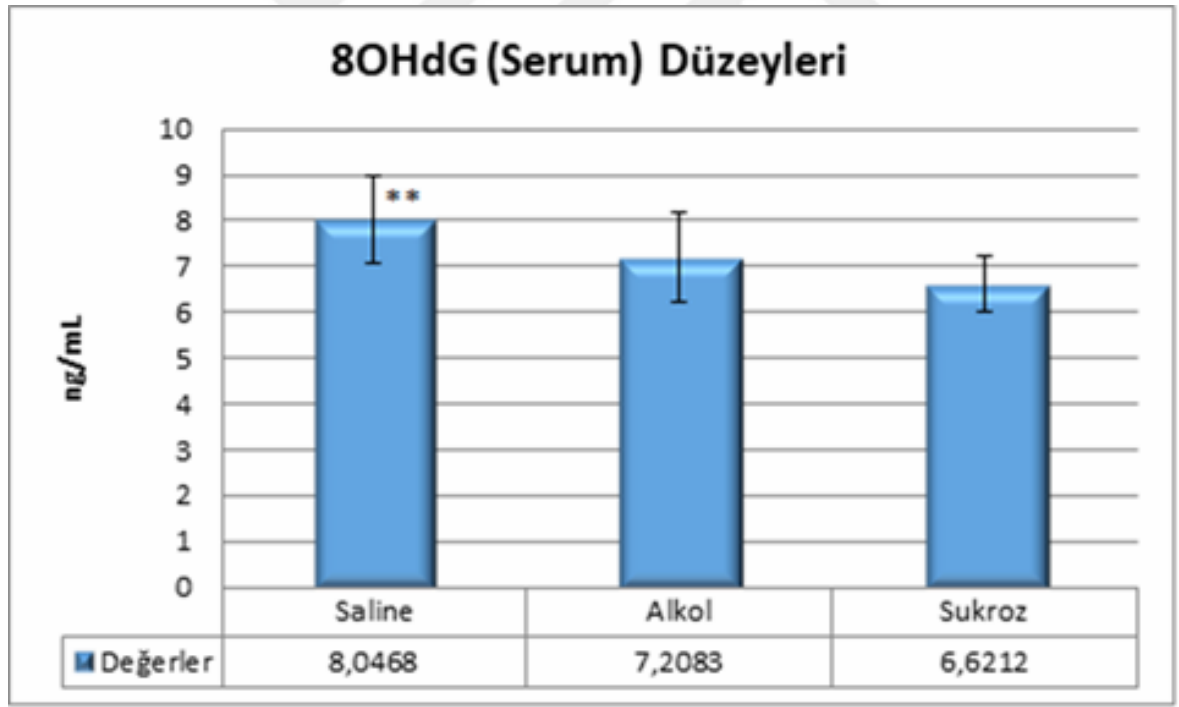
Grupların serum 8-OHdG düzeyleri karşılaştırıldığında SG ve KAG arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,152$ ).

KAG ve KSG arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,380$ ).

SG'nda KSG'na göre anlamlı bir yükseklik gözlenmiştir ( $p=0,009$ ) (Çizelge 4.23, Çizim 4.23).

Çizelge 4. 23. Gruplara göre sıçanların serum 8-OHdG düzeyleri

Gruplar	8-OHdG Düzeyi (ng/mL) Ortalama $\pm$ Standart Hata	Gruplar Arası P değeri
SG	8,0468 $\pm$ 0,95564	0,012
KAG	7,2083 $\pm$ 0,97331	
KSG	6,6212 $\pm$ 0,61783	



Çizim 4. 23. Gruplara göre sıçanların serum 8-OHdG düzeyleri

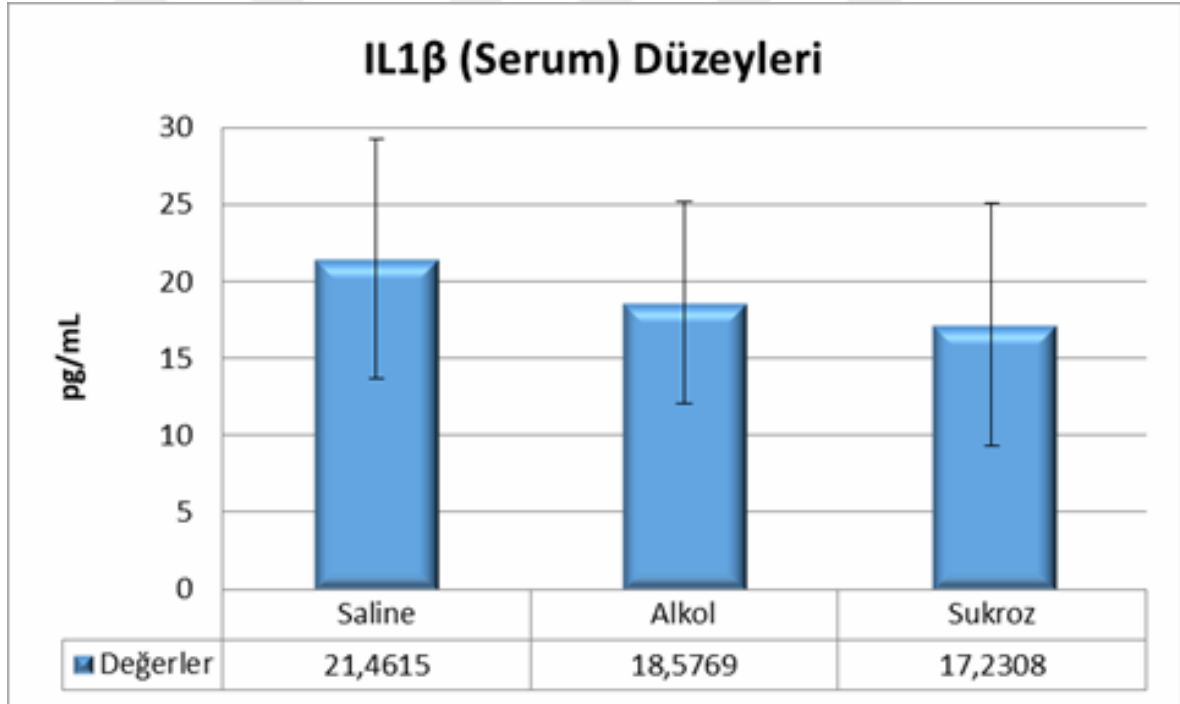
\*\* S  $p=0,009$

#### 4.1.4.6. Serum IL-1 $\beta$ düzey tayini bulguları

Grupların serum IL-1 $\beta$  düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,520) (Çizelge 4.24, Çizim 4.24).

**Çizelge 4. 24.** Gruplara göre sıçanların serum IL-1 $\beta$  düzeyleri

Gruplar	IL-1 $\beta$ Düzeyi (pg/mL) Ortalama $\pm$ Standart Hata	Gruplar Arası P değeri
SG	21,4615 $\pm$ 7,79058	0,520
KAG	18,5769 $\pm$ 6,56266	
KSG	17,2308 $\pm$ 7,88763	



**Çizim 4. 24.** Gruplara göre sıçanların serum IL-1 $\beta$  düzeyleri

## 5. TARTIŞMA

Dünya sağlık örgütünün 2014 yılı küresel raporuna göre; Dünyada 2012 yılında gerçekleşen 3,3 milyon ölüm alkol bağımlılığı nedeniyledir. Erkeklerde alkol bağımlılığı nedeniyle ölüm oranı %7,6 iken kadınlarda %4 olarak tespit edilmiştir. Alkol bağımlılığı, Amerika’da önlenabilir ölüm nedenlerinden üçüncüsüdür (WHO 2014). Yapılan çalışmalar alkol bağımlılığının kalıtsal regülasyonunun olabileceğini ortaya koymaktadır. Hamilelikleri döneminde alkol tüketen annelerin bebeklerinde alkolün fetal gelişim üzerinde ciddi etkileri olabilmekte ve fetal alkol sendromu tablosuna yol açabilmektedir. Kronik alkolizmin beyin dokusunun dejenerasyonuna ve yetişkinlerde Wernicke-Korsakoff sendromuna yol açabildiği bilinmektedir (Mokdad ve diğ. 2004). Hipokampus, hafızadaki rolü ve alkoliklerde klinik olarak gözlemlenen bozulmuş bilişsel işlev nedeniyle nörotoksisite açısından en kapsamlı şekilde incelenen beyin dokusu olmuştur (Miller ve diğ. 2002).

Çalışmamızda etanol kullanımının beyin dokusunda oksidatif stres oluşturma potansiyeli ve nörotrofin düzeyleri üzerine olan etkilerini; korteks, hipokampus ve beyin sapı alanlarında ayrı ayrı incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda etanol grubu korteks, hipokampus, beyin sapı dokuları ve serum BDNF, NT-3, NT-4, AOPP, 8-OHdG ve IL-1 $\beta$  düzeyleri salin grubundan farklılık göstermemiştir. Ayrıca etanol grubun korteks NT-3 düzeyleri sukroz grubuna göre düşük bulunurken, etanol grubu beyin sapı NT-3 ve NT-4 düzeyleri sukroz grubuna göre yüksek bulunmuştur. Azalmış nörotrofik aktivite, yetişkin beyninde ve alkol ile ilişkili nörogelişimsel bozuklukların etiolojisinde etanol kaynaklı nörodejenerasyonda rol oynayabilir. Bu, etanolün BDNF'nin ekspresyonunun azaltmasıyla veya reseptörünün sinyal transdüksiyonu için yetersizliği yoluyla gerçekleşebilir. Yürütülen bazı çalışmalara bakıldığında, BDNF proteini ve BDNF mRNA seviyeleri ile ilgili verilerin çelişkili olduğu görülmüştür; bazı çalışmalarda bizim çalışmamızla uyumlu olarak hipokampal BDNF düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığı gözlemlenirken (Miller ve diğ. 2002, Okamoto ve diğ. 2006), diğerlerinde BDNF'de düşüşler gözlemlenmiştir (MacLennan ve diğ. 1995, Tapia-Arancibia ve diğ. 2001).

Ayrıca yakın zamanda BDNF’ nin bağımlılık düzenleyicisi olarak da etkileri olduğu ortaya çıkmıştır. Bu çalışmalarda ise önceki çalışmaların aksine, etanole maruz kaldıktan

sonra anksiyete, bağımlılık ve homeostazda BDNF ve ilişkili sinyal yollarının bölgeye özgü up-regülasyonunu göstermektedir (Davis 2008).

Joe ve arkadaşları alkol bağımlılığı olan hastalarda düşük serum BDNF seviyeleri bulmuşlardır (Joe ve diğ. 2007). BDNF ile ilgili insan çalışmaları V66M [Valine (66) Methionine (Val66Met)] allelinin alkol bağımlılığı için önemli olabileceğini düşündürmüştür (Grzywacz ve diğ. 2010).

Etanolün etkisini araştıran deneysel hayvan modeli çalışmaları, BDNF ve/veya TrkB reseptörü mRNA düzeyleri üzerine yoğunlaşmıştır (Zhang ve diğ. 2000, Miller ve diğ. 2002, Baek ve diğ. 1996; Tapia-Aranibia ve diğ. 200). Bazıları, yetişkinlerde etanol kullanımı kesildiğinde TrkB mRNA seviyelerini değiştirmedeğini (Zhang ve diğ. 2000, Miller ve diğ. 2002), bazıları ise up-regülasyonunu rapor etmektedir (Baek ve diğ. 1996; Tapia-Aranibia ve diğ. 2001). Reseptörün düzenlenmesi esas olarak mRNA ekspresyonu basamağında değil, protein sentezi aşamasında olmaktadır. BDNF ve TrkB karşılıklı olarak düzenlenmektedir.

Akut olarak ortaya çıkan homeostatik değişiklikleri ortaya koyan çalışmalara ek olarak, kronik etanol maruziyeti nedeniyle nörodejenerasyona yol açan patolojik değişiklikleri ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (Davis 2008). Bu çalışmaların çoğu, uzun süreli maruziyetle hipokampus BDNF mRNA'sında bir azalma olduğunu bildirmekte ve bu azalmanın, nörodejenerasyonda rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Angoa-Pérez ve diğ. 2017, Davis 2008). Bununla birlikte, zamansal ve metodolojik farklılıkların değişik sonuçların eldesine neden olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli etanol kullanımının, sıçanlarda hipokampal atrofi oluşumuna neden olduğu (Walker ve diğ. 1980), böylelikle 28 haftadan fazla kronik etanol maruziyetinin dendritik ağda azalmaya neden olarak, dejenerasyon mekanizmalarının tespitini engellediği gözlemlenmiştir.

Kısa süreli etanol maruziyeti esnasında oluşan etanol geri çekilmeleri kompanse edilebilirken, uzun süreli maruziyette reseptör up-regülasyonuna ve buna bağlı hiperaktiviteye neden olarak, sinyal iletim mekanizmalarının dengesinin bozulmasına neden olur (McGough ve diğ. 2004, Miller 2004, Miller ve Mooney 2004, Tapia-Arancibia ve diğ. 2001). Sinyal iletimi ile ilgili bu değişiklikler reseptörlerin etanol varlığında dahi sinyali iletememelerine neden olabilir. Fakat bu çalışmalar primer olarak mRNA yı incelediğinden rapor edilen değişiklikler salgılanan protein veya aktivitesini gerçek anlamda yansıtmayabilir (Davis 2008). Kronik etanol maruziyetinin sıçanlarda

bazal ön beyin ve kortekste nörotrofin içeriğini değiştirdiği ortaya konmuştur (Miller 2004). Bunun yanında yapılan hayvan çalışmalarında bizim çalışmamız ile uyumlu olarak, herhangi bir beyin bölgesinde BDNF ekspresyonu üzerine alkolün kesin bir etkisi olduğunun gösterilemediği de olmuştur (Autry ve Monteggia 2012).Literatürde süre ve doz olarak etanol uygulamaları arasında farklılıklar vardır. Hansen ve arkadaşları 28 gün etanol (%98) damıtılmış su içinde %20'ye (w/v) seyreltip, oral yoldan (gavaj) 10 mL/kg, alkol dozu (günde 2 g/kg ağırlığında) olarak uygulamışlar ve frontal korteks BDNF mRNA düzeylerinde değişiklik olmadığını bulmuşlardır (Hansen ve diğ. 2017). Ratların 28 gün boyunca %6 oranında alkole serbest ulaşımına izin verip, kronik alkol maruziyeti oluşturduklarını ifade ederek yürütülen çalışmalar da mevcuttur (Du ve diğ. 2018).

Miller ve arkadaşları sıçanlara epizodik olarak alkol maruziyeti uygulamış, haftada 3 gün vermek koşuluyla 6 hafta alkol uygulanmasını akut, 24 hafta alkol uygulamasını kronik maruziyet olarak değerlendirmiştir. Parietal korteks, entorinal korteks, hipokampus, bazal çekirdek ve septal ekirdek NGF, BDNF ve NT-3 düzeylerini değerlendirmişler. Parietal korteks NGF ve BDNF içeriği yükselmiş ve NT-3 içeriği düşmüş olarak tespit edilirken, entorinal kortekste hiçbir değişiklik bulamamışlar. Hipokampusta, epizodik etanol maruziyetinin ardından üç nörotrofin miktarını da yükselmiş olarak bulmuşlardır. Etanol maruziyeti ile bazal n beyindeki NGF ve NT-3 içeriğinin azaldığını ve septal çekirdeklerdeki NGF ve BDNF içeriğinin ise yükseldiğini gözlemlemişlerdir. Ancak etanolün etkisi ile oluşan bu değişiklikler geçici olduğundan, 24 haftalık epizodik maruziyetle bile belirgin bir değişiklik olmadığını ifade etmişlerdir. Böylece, etanolün etkileri beyin bölgesine ve uygulama süresine bağımlı olarak gözlenmektedir. Ancak bu model epizodik maruziyeti test etmektedir. Dolayısıyla da kronik etanol maruziyetinin neden olduğu değişikliklerden farklıdır (Miller 2004).

Bizim alışmamızda ise etanol maruziyeti %20 (v/v) lik etanol haftada 5 günden (pazartesi-cuma) 8 hafta boyunca uygulanmıştır. Çalıştığımız beyin bölgelerinde BDNF değişikliği oluşmaması nedeniyle bu süre veya uygulama dozunda nörodejenerasyon oluşmadığını düşündük. Ancak BDNF reseptör düzeylerini ölçmediğimiz için, reseptör düzeyleri ile ilgili fikir sahibi olamadık. Bu nedenle BDNF reseptör düzeyinin çalışılmamış olması çalışmanın kısıtlılığı olabilir diye düşündük. Ayrıca BDNF yüksekliliği tesbit etmemiş olmamız nedeniyle uygulamış olduğumuz doz ve sürenin sıçanlarda alkol bağımlılığı oluşturmadığını da söyleyebiliriz.

Çalışmamızda etanol ve salin grubu arasında beyin dokuları ve serum NT-3 düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak sukroz grubu korteks NT-3 düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı yüksek iken, beyin sapı NT-3 düzeyleri anlamlı düşüklük göstermiştir. Hipokampus ve serumda ise NT-3 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu durum bize korteks, beyin sapı ve hipokampusun etkilenme düzeyleri arasında farklılık olabileceğini düşündürmektedir. NT-3 hem nöral sağkalımı destekleyen hem de nöroprotektif etkiye sahip bir proteindir. Sukroz grubunda anlamlı yüksek Korteks NT-3 düzeylerinin tespit edilmesi bu bölgenin sukroza olan hassasiyetinin yüksek olduğunu düşündürmektedir. Tirapelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da olduğu gibi sukroz etanolün kalori eşdeğeri olarak çalışmamızda kullanıldı. (Tirapelli ve diğ. 2006). Beyin sapının sukroz alımı sonrası oluşan sinyal iletimi yoluyla uyarıldığı, nöronal aktivitesinin harekete geçtiği ve tatlı alımının modülasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir (Chen ve diğ. 2011). Oral epitelyumda tanımlanan tat-sinyal mekanizmaları bağırsakta da çalışır ve hem şeker saptamada hem de bağırsak ve pankreatik hormon salgılanmasının düzenlenmesinde rol oynarlar. İki ana dedektör grubu vardır: Bunlar G-protein-bağlı reseptörler (GPCR) ailesi ve şeker taşıyıcılarıdır (örn. GLUT2, GLUT5, sodyum-bağımlı glukoz ko-transporter 1 (SGLT1) ve GLUT8). Enteroendokrin hücreleri GPRC ailesi yoluyla şekerleri direkt olarak algırlar. Tatlı reseptörleri tip1 (T1R) de GPRC ailesinin bir üyesidir. Bu reseptörler tatlı tat tercihlerinde de rol oynamaktadır (Ochoa 2015). Sıçan etanol modeli oluşturulan çalışmalarda sukroz, kontrol grubu oluşturmak (etanolün kalori eşdeğeri olarak) amacıyla kullanılabilir, ancak sukrozun kronik kullanımının beyin hasarı oluşturduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, 4 ay boyunca içme suyuna ilk 2 ay %10, sonraki 2 ay %34'lük sukroz uygulanan sıçanların hipokampuslarında DNA hasarı oluşturduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Franke ve diğ. 2017, Franke ve diğ. 2018).

Stresin hipokampusteki BDNF ve NT-3 mRNA ifadesi üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada BDNF'nin aksine, NT-3 mRNA ifadesinin, dentat gyrusda ve CA2 ve medial CA1 piramidal nöronlarda tekrarlanan immobilizasyon stresine yanıt olarak arttığı, akut stres uygulandığında ise NT-3 mRNA seviyelerinin yükselmediği gösterilmiştir. NT-3 mRNA seviyeleri, immobilizasyon stresine yanıt olarak tinea tecta veya serebellumda değişmemiş ancak NT-3 ekspresyonu, LC'da strese bağlı olarak yükselmiştir (Smith ve diğ. 1995). Diğer bir çalışmada da rafineri şekerinin doz ve zamandan bağımsız olarak hipokampus NT-3 mRNA seviyelerini değiştirmede bulunmuştur. Bu çalışmada rafineri şekeri olarak bahsedilen sukrozdur ancak uygulama dozundan bahsedilmemiştir (Molteni

ve diğ. 2002). Bizim çalışmamızda bu çalışma ile uyumlu olarak hipokampus NT-3 düzeylerinde gruplar arası anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Kortikal nöronların kültürlerinde yapılan bir çalışmada etanolün nörotrofin aracılı hücre sağkalımı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Etanol, kültür ortamında nöronların NGF aracılı sağ kalımını tamamen bloke etmiş bununla beraber etanol toksisitesinin BDNF üzerine bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (Davis 2008). Etanolün nörotrofin aracılı hücre sağkalımı üzerine etkisi hücre kültürleri yapılarak incelenmiş ve NT-3'ün etanolün uyardığı hücre ölümünü bloke edici etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (Seabold ve diğ. 1998). Bu nedenle de NT-3 ün nöroprotektif etkili olduğu belirtilmiştir. NT-3, TrkC reseptörüne yüksek afinite ile bağlanan tek nörotrofindir. Bu önemlidir çünkü kortikospinal traktusun nöronları TrkC reseptörünü eksprese eder. In vitro olarak, NT-3 ün hipokampus, sempatik gangliyonlar, dorsal kök gangliyonları ve ventral mezensefalunun dopaminerjik ve GABAerjik nöronlarının hayatta kalmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Keefe ve diğ. 2017).

Çalışmamızda etanol ve salin grubu arasında beyin dokuları ve serum NT-4 düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sukroz grubu beyin sapı NT-4 düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı düşüklük göstermiştir. Ancak korteks, hipokampus ve serumda gruplar arası NT-4 düzeyleri açısından farklılık bulunmamıştır.

NT-4'ün, spinal gangliyon nöronların sağkalımı üzerindeki etkisinin BDNF ile eşit düzeyde ve NT-3' ten daha güçlü olduğu belirtilmiştir (Zheng ve diğ. 1995). Beyin tutlumu olan bazı hastalıklarda, astrositlerden, mikroglialardan ve nöronlardan bu nörotrofin salınımının indüklendiği, bunun nöroprotektif veya bağışıklık sistemini düzenleyici bir mekanizma olabileceğini bildirmişlerdir (Tokunaga ve diğ. 2002).

Protein peroksidasyonu göstergesi olan AOPP ve 8-OHdG düzeylerinde beyin dokularında gruplar arası anlamlı bir farklılık bulunamadı. Bu sonuçlar ışığı altında, etanol uygulanan grup için uygulanan etanol doz ve zamanına bağlı olarak çalıştığımız beyin bölgesi dokularında ve serumda etanolün protein peroksidasyonu ve DNA hasarı belirteçlerinde değişiklik oluşturmamıştır.

Son olarak inflamasyona, hücre büyümesi, iyileşme ve yaralanmalara karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklıksal ve enflamatuvar olayları düzenleyen polipeptidler olan sitokinlerden IL-1 $\beta$  düzeylerinde de gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Kronik etanol kullanımının hipokampus ve serebral kortekste IL-1 $\beta$  düzeylerini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Tiwari ve Chopra 2013). Chen ve arkadaşları 8 hafta boyunca 10 g/kg etanol uygulanan sıçanlarda prefrontal korteks, hipokampus ve



amigdala bölgelerinde IL-1 $\beta$  düzeylerinin arttığını tesbit etmişler. Bu durumun kognitif bozukluk oluşumunda etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (Chen ve diğ. 2017).

Çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak etanol grubunda beyin sapı IL-1 $\beta$  düzeylerinde değişiklik bulunmamıştır. Literatürde orta düzey alkol kullanımının immün modulatör etkiler gösterebileceğine dair görüşler de yer almaktadır (Romeo ve diğ. 2007).

Yapılan bir çalışmaya göre, immün sistemi baskılayan bir madde olan etanol, vücuttaki sitokin dengesi ve fonksiyonlarını bozmaktadır (Crews ve diğ. 2006). Erkek ratlarda bir çalışmada kronik alkol tüketiminin hücrel immüitenin önemli bileşenlerinden olan CD3+, CD4+ ve CD8+ sayılarında azalmaya sebep olduğu gösterilmektedir (Boyadijeva ve diğ. 2002). Watzl ve arkadaşları da bizim çalışmamızla uyumlu olarak alkol kullanımının immün sistem üzerine herhangi bir etkisi olmadığını bulmuşlardır (Watzl ve diğ. 2004, Romeo ve diğ. 2007).

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamızda, sıçanlarda kronik etanol maruziyeti modeli oluşturarak etanol kullanımının beyin korteks, hipokampus, beyin sapı bölgeleri ve serum BDNF, NT-3, NT-4, AOPP, 8-OHdG ve IL-1 $\beta$  düzeyleri üzerine olan etkilerini analiz ettik.

Çalışmamızda etanol grubu korteks, hipokampus, beyin sapı dokuları ve serum BDNF, NT-3, NT-4, AOPP, 8-OHdG ve IL-1 $\beta$  düzeyleri salin grubundan farklılık göstermemiştir. Ancak sukroz grubu korteks NT-3 düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı yüksek iken, sukroz grubu beyin sapı NT-3 ve NT-4 düzeyleri anlamlı düşüklük göstermiştir.

Çalışmamız ışığı altında değerlendirdiğimizde, sıçanlara 8 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere 4 g/kg % 20'lik etanol gavaj yoluyla uygulanarak oluşturulan kronik etanol maruziyeti modelinde, bu sürenin veya uygulama dozunun beyin korteks, hipokampus ve beyin sapında protein ve DNA hasarı ve nörotrofik faktör (BDNF, NT-3, NT-4) değişikliği oluşturmadığını tespit ettik.

Sonuç olarak hayvan sayısının artırılarak ya da etanol uygulamasındaki zaman veya doz bağımlılığının dikkate alındığı ileri çalışmalar yapmak gerektiği ve bunun yanı sıra sukrozun etkilerinin daha detaylı olarak inceleneceği ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

## KAYNAKLAR

Abbas AK, Lichtman AH ve Pillai S. Basic Immunology Functions and Disorders of the Immune System Fourth Edition. Çev. Camcıoğlu Y, Deniz G. Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul 2014.

Acheson A, Barker PA, Alderson RF ve diğ. Detection of brain-derived neurotrophic factor-like activity in fibroblasts and Schwann cells: inhibition by antibodies to NGF. *Neuron*. 1991; 7:265-275.

Alan AM, Harris RA. Involvement of neuronal chloride channels in ethanol intoxication, tolerance and dependence. *Recent Developments In Alcoholism* 1987; 5:313.

Alderson RF, Alterman AL, Barde YA ve diğ. Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron*. 1990; 5:297-306.

Allan AM, Harris RA. A new alcohol antagonist: phaclofen. *Life Sci* 1989; 26:679.

Aloe L, Bracci-Laudiero L, Bonini S ve diğ. The expanding role of nerve growth factor: from neurotrophic activity to immunologic diseases. *Allergy*. 1997; 52:883-894.

Aloe L, Rocco ML, Bianchi P ve diğ. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *Trans Med*. 2012; 10(239):1-15.

Angeletti RH, Bradshaw RA. The amino acid sequence of 2.5S mouse submaxillary gland nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci*. 1971; 68:2417-2420.

Angoa-Perez, M., Anneken, J. H. ve diğ. The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Pathophysiology of Psychiatric and Neurological Disorders. *Journal of Psychiatry and Psychiatric Disorders*, 2017;1(5), 252-269.

Anton ES, Weskamp G, Reichardt LF ve diğ. Nerve growth factor and its low affinity receptor promote Schwann cell migration. *Proc Natl Acad Sci*. 1994; 91:2795-2799.

APA Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5). American Psychiatric Association, Washington, DC, 2013.

Apte RN and Voronov E. Interleukin1 a major pleiotropic cytokine in tumor-host interactions. *Seminars in Cancer Biology* 2002; 12(4):277-90.

Arenas E, Persson H. Neurotrophin-3 prevents the death of adult central noradrenergic neurons in vivo. *Nature*. 1994; 367:368-371.

Arendt T, Allen Y, Marchbanks RM ve diğ. Cholinergic system and memory in the rat: effects of chronic ethanol, embryonic basal forebrain transplants and excitotoxic lesions of the cholinergic basal forebrain projection system. *Neuroscience* 1989; 33:435.

Arendt T, Big IV, Arendt A ve diğ. Loss of neurons in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease, paralysis agitans and Korsakoff's disease. *Acta Neuropath* 1983; 6:101.

Arendt T, Hennig D, Gray JA, ve diğ. Loss of neurons in the rat basal forebrain cholinergic projection system after prolonged intake of ethanol. *Brain Res. Bul* 1988; 21:563.

Arisi GM . Nervous and immune systems signals and connections: cytokines in hippocampus physiology and pathology. *Epilepsy Behav*. 2014; 38: 43-7.

Auffray I, Chevalier S, Froger J ve diğ. Nerve growth factor is involved in the supportive effect by bone marrow-derived stromal cells of the factor-dependent human cell line UT-7. *Blood*. 1996; 88:1608-1618.

Autry AE.; Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological reviews*, 2012, pr. 111.005108.

Aydın F, Oğuz R, Çarın MN. Sitokinler. *Sendrom*, 1997:95-101.

- Baek, J. K, Heaton, M. B, Walker, D.W. Up-regulation of high-affinity neurotrophin receptor, Trk B-like protein on western blots of rat cortex after chronic ethanol treatment. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 40: 161-164.
- Bagchi K, Puri S. Free radicals and antioxidants in health and disease. *East Mediterr Health J.* 1998; 4(2); 350-360.
- Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J.* 1982; 1(5):549-553.
- Barres BA, Raff MC, Gaeße F ve diğ. A crucial role for neurotrophin-3 in oligodendrocyte development. *Nature.* 1994; 367:371-375.
- Barres BA. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. *Neuron.* 2008 Nov 6; 60(3): 430-40.
- Bartheld CS, Byers MR, Williams R ve diğ. Anterograde transport of neurotrophins and axodendritic transfer in the developing visual system. *Nature* 1996; 379: 830-833.
- Başara BB, Dirimeşe V, Özkan E ve diğ. Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004. Refik Saydam Hızlıssihha Merkezi Başkanlığı. 2006; 1: 1-56.
- Becker HC. Effects of the imidazobenzodiazepine Ro 15-4513 on the stimulant and depressant actions of ethanol on spontaneous locomotor activity. *Life Sci* 1988; 43:643.
- Bekinschtein P, Cammarota M, Izquierdo I ve diğ. BDNF and Memory Formation and Storage. *Neuroscientist.* 2008; 14(2):147-156.
- Berkemeier LR, Winslow JW, Kaplan DR ve diğ. Neurotrophin-5: a novel neurotrophic factor that activates trk and trkB. *Neuron* .1991; 7:857-866.
- Berry CE, Hare JM. *J Physiol.* Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. 2004; 16: 589-606.
- Bischoff SC, Dahinden CA. Effect of nerve growth factor on the release of inflammatory mediators by mature human basophils. *Blood* .1992; 79:2662-2669.
- Blandin C, Gausson V, Witko-Sarsat V ve diğ. Biochemical and spectrophotometric significance of advanced oxidized protein products. *Biochimica Biophysica Acta* 2004; 1689: 91-102.
- Bleich S, Bandelow B, Javaheripour K ve diğ. Hyperhomocysteinemia as a new risk factor for brain shrinkage in patients with alcoholism. *Neurosci Lett.* 2003; 335: 179-182.
- Boydjjeva NI, Dokur M, Advis JP ve diğ. Beta-endorphin modulation of lymphocyte proliferation: effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp.* 2002; 26: 1719-27.
- Bradshaw RA, Murray-Rust J, Ibanez CF ve diğ. Nerve growth factor: structure / function relationships. *Protein Sci.* 1994; 3:1901-1913.
- Brodski C, Schnürch H, Dechant G. Neurotrophin-3 promotes the cholinergic differentiation of sympathetic neurons. *PNAS.* 2000; 97(17):9683-9688.
- Brooks PJ: Brain atrophy and neuronal loss in alcoholism: a role for DNA damage? *Neurochem Int.* 2000; 37: 403-412.
- Buck KJ, Hahner L, Sikela J ve diğ. Chronic ethanol treatment alters brain levels of  $\gamma$ -aminobutyric acid A receptor subunit mRNAs :relationship to genetic differences in ethanol withdrawal seizure severity. *J. Neurochem* 1991; 57:1452.
- Burger D, Dayer JM, Palmer G ve diğ. Is IL-1 a good therapeutic target in the treatment of arthritis? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006; 20(5): 879-96.
- Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Annu. Rev. Biochem.* 1989; 58: 79-110.

- Chalazonitis A. Neurotrophin-3 in the development of the enteric nervous system. *Progress in Brain Research*. 2004; 146: 243-263.
- Chaldakov GN, Tonchev AB, Manni L. Comment on: Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50:431-438.
- Chao, MV. The p75 neurotrophin receptor. *J Neurobiol*. 1994; 25:1373-1385.
- Chen ZY, Ieraci A, Teng H ve diğ. Sortilin controls intracellular sorting of brain-derived neurotrophic factor to the regulated secretory pathway. *J Neurosci* 2005; 25: 6156–6166.
- Chen ZY, Patel PD, Sant G ve diğ. Variant brain derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activitydependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci* 2004; 24: 4401–4411.
- Chen, K., Yan, J., Li, J ve diğ. c-Fos expression in rat brainstem following intake of sucrose or saccharin. *Frontiers of medicine*, 2011: 5(3), 294.
- Cheng KC, Cahill DS, Kasai H ve diğ. 8-hydroxyguanine, an abundant form of oxidative DNA damage, cause G→T and A→C substitutions. *Journal of Biological Chemistry*, 1991; 267: 166-172.
- Cho MH, Shim SM, Lee SR ve diğ. Effect of Evodiae fructus extracts on gene expressions related with alcohol metabolism and antioxidation in ethanol-loaded mice. *Food Chem Toxicol*. 2005; 43(9): 1365-71.
- Clary DO, Reichardt LF. An alternatively spliced form of the nerve growth factor receptor TrkA confers an enhanced response to neurotrophin 3. *Proc Natl Acad Sci*. 1994; 91: 11133–11137
- Climent E, Pascual M, Renau-Piqueras J ve diğ. Ethanol exposure enhances cell death in the developing cerebral cortex: role of brain-derived neurotrophic factor and its signaling pathways. *J Neurosci Res* 2002, 68:213-225.
- Cohen A, Bray GM, Aguayo AJ. Neurotrophin-4/5 (NT- 4/5) increases adult rat retinal ganglion cell survival and neurite outgrowth in vitro. *J Neurobiol*. 1994; 25:953-959.
- Cohen RI, Marmur R, Norton WT ve diğ. Nerve Growth Factor and Neurotrophin-3 Differentially Regulate the Proliferation and Survival of Developing Rat Brain Oligodendrocytes. *J Neurosci*. 1996; 16(20):6433-6442.
- Cohen S. Purification of a nerve-growth promoting protein from the mouse salivary gland and its neurocytotoxic antiserum. *Proc Natl Acad Sci*. 1960; 46:302–311.
- Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb; 125(2 Suppl 2): 53-72.
- Conner JM, Lauterborn JC, Yan Q ve diğ. Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: evidence for anterograde axonal transport. *J Neurosci*. 1997, 17: 2295–2313
- Cooke, M.S., Lunec, J. Evans, M.D. Progress in the analysis of urinary oxidative DNA damage. *Free Radical Biology & Medicine*, 2002; 33: 1601-1614.
- Crews FT, Bechara R, Brown LA ve diğ. Cytokines and alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30:720–30.
- Crews FT, Collins MA, Dlugos C ve diğ. Alcohol-induced neurodegeneration: when, where and why? *Alcohol Clin Exp Res*. 2004; 28(2): 350-364.
- Crews FT, Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol Alcohol*. 2009; 44(2): 115-127.
- Cristofaro B, Stone OA, Caporali A ve diğ. Neurotrophin-3 is a novel angiogenic factor capable of therapeutic neovascularization in a mouse model of limb ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30:1143-1150.

- Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D ve diğ. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* 2003; 329: 23-38.
- Das SC, Yamamoto BK, Hristov AM ve diğ. Ceftriaxone attenuates ethanol drinking and restores extracellular glutamate concentration through normalization of GLT-1 in nucleus accumbens of male alcohol-preferring rats. *Neuropharmacology*. 2015; 97: 67-74.
- Davies AM, Horton A, Burton LE ve diğ. Neurotrophin-4/5 is a Mammalian-specific Survival Factor for Distinct Populations of Sensory Neurons. *J Neurosci*. 1993; 73(11):4961-4967.
- Davis MI. Ethanol-BDNF interactions: Still more questions than answers. *Pharmacology & Therapeutics* 118 (2008) 36–57
- 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.
- Defazio RA, Pong K, Knusel B ve diğ. Neurotrophin-4/5 Promotes Dendritic Outgrowth and Calcium Currents in Cultured Mesencephalic Dopamine Neurons. *J Neurosci*. 2000; 99(2):297-304.
- Del Rio D, Serafini M, Pellegrini N. Selected Methodologies to assess oxidative antioxidant status in vivo: a critical review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002,12:343-351.
- Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int* 2001; 59 (Suppl.78): S108-S113.
- Devasagayam TPA, Boloor KK, Ramsarma T. Methods for estimating lipid peroxidation: Analysis of merits and demerits (minireview). *Indian J. Biochem. Biophys.* 2003; 40(5);: 300-308.
- Devasagayam TPA, Tilak JC, Boloor KK ve diğ. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India*. 2004; 52: 794-804.
- Devaud LL. Ethanol dependence has limited effects on GABA or glutamate transporter in rat brain. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25:606.
- Dieni S, Matsumoto T, Dekkers M ve diğ. BDNF and its pro-peptide are stored in presynaptic dense core vesicles in brain neurons. *J Cell Biol*. 2012; 196: 775–788.
- Dodd PR, Beckmann AM, Davidson MS ve diğ. Glutamate-mediated transmission, alcohol, and alcoholism. *Neurochem Int*. 2000, 37: 509-533.
- Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev*. 2002;82(1): 47-95.
- Du, A. L., Qin, H. Z., Jiang, H. B. ve diğ. Aminooxyacetic acid improves learning and memory in a rat model of chronic alcoholism. *Neural regeneration research*, 2018;13(9),1568.
- Eckardt MJ, File SE, Gessa GL ve diğ. Effects of moderate alcohol consumption on the central nervous system. *Alcohol Clin. Exp. Res* 1998; 22:998.
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH ve diğ. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112: 257–269
- Elgert KD. *Immunology: Understanding the Immun System*. New York: Wiley Liss/ A John Wiley & Sons Inc Publishing Company; 1996:199-217.
- Elkabes S, DiCicco-Bloom EM, Black IB. Brain microglia/macrophages express neurotrophins that in selectively regulate microglial proliferation and function. *J Neurosci*. 1996; 16:2508-2521.
- Engberg B, Hajos M. Ethanol attenuates the response of locus coeruleus neurons to excitatory amino acid agonists in vivo. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmac* 1992; 345:222.
- Eveleigh DD. Nerve growth factor receptors: Structure and function. *In Vitro Cell Dev Biol*. 1988; 24:1148-1153.

- Fadda F, Rosetti ZL. Chronic ethanol consumption: from neuroadaption to neurodegeneration. *Prog Neurobiol* 1998; 56:385.
- Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. 2002; 18(10): 872-879.
- Farhadi HF, Mowla SJ, Petrecca K ve diğ. Neurotrophin-3 sorts to the constitutive secretory pathway of hippocampal neurons and is diverted to the regulated secretory pathway by coexpression with brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci*. 2000; 20: 4059–4068
- Fawcett JP, Aloyz R, McLean JH ve diğ. Detection of brain derived neurotrophic factor in a vesicular fraction of brain synaptosomes. *J Biol Chem*. 1997; 272:8837-8840.
- Fernández-Solà, J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat. Rev. Cardiol*. 2015; 12: 576–587.
- Fleming M, Mihic SJ, Harris RA. Ethanol. In: Gilman AG, Hardman JG (Eds). *The Pharmacological Basis Of Therapeutics*. 10th ed. New York: Mc Graw-Hill Companies.Inc. 2001; 430.
- Frank, L, Ventimiglia, R, Anderson, K ve diğ. BDNF down-regulates neurotrophin responsiveness, TrkB protein and TrkB mRNA levels in cultured rat hippocampal neurons. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 1220–1230.
- Frank, L., Wiegand, S. J., Siuciak, J ve diğ. Effects of BDNF infusion on the regulation of TrkB protein and message in adult rat brain. *Exp Neurol* 1997; 145: 62–70.
- Franke, SI., Molz, P., Mai, C ve diğ. High consumption of sucrose induces DNA damage in male Wistar rats. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 2017; 89(4), 2657-2662.
- Franke, SI., Molz, P., Mai, C ve diğ. Influence of hesperidin and vitamin C on glycemic parameters, lipid profile, and DNA damage in rats treated with sucrose overload. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 2018; 90 (2 Suppl. 1): 2203-2210.
- Friedman WJ, Ibanez CF, Hallböök F ve diğ. Differential actions of neurotrophins in the locus coeruleus and basal forebrain. *Exp Neurol*. 1993; 119:72-78.
- Ghosh A, Greenberg ME. Distinct roles for bFGF and NT-3 in the regulation of cortical neurogenesis. *Neuron*. 1995; 15:89-103.
- Gong Y, Cui L, Minuk GY. Effects of acute and chronic ethanol exposure on the hepatic gamma-aminobutyric acid transport system in rats. *Alcohol* 1999; 19:213.
- González-Reimers E, Fernández-Rodríguez C, González-Arnay E ve diğ. Chapter 44 – Ethanol, Vitamins, and Brain Dysfunction. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*. 2016; 1: 478-487.
- Götz R, Köster R, Winkler C ve diğ. Neurotrophin-6 is a new member of the nerve growth factor family. *Nature*. 1994; 372:266-269.
- Griesbeck O, Canossa M, Campana G ve diğ. Are there differences between the secretion characteristics of NGF and BDNF? Implications for the modulatory role of neurotrophins in activity-dependent neuronal plasticity. *Microsc Res Tech*. 1999; 45: 262–275.
- Griffith JW, Sokol CL, Luster AD. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2014; 32: 659-702.
- Grzywacz A, Samochowiec A, Ciechanowicz A ve diğ. Familybased study of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphism in alcohol dependence. *Pharmacol Rep* 2010; 62: 938–941.
- Guan XM, McBride WJ. Serotonin microinfusion into the ventral tegmental area increases accumbens dopamine release. *Brain.Res.Bull* 1989; 23:541.
- Guyton AC, Hall JE. *Guyton & Hall Tıbbi Fizyoloji*, 12. Baskı. Elsevier Limited. United Kingdom. 2011, 923-935. Çev. Berrak Çağlayan Yeğen, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2013.

- Hallböök F, Ibanez CF, Persson H. Evolutionary studies of the nerve growth factor family reveal a novel member abundantly expressed in *Xenopus* ovary. *Neuron*. 1991; 6:845-858.
- Hallböök F. Evolution of the vertebrate neurotrophin and Trk receptor gene families. *Curr Opin Neurobiol*. 1999; 9:616-621.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1999; 10-121.
- Halliwell, B. and Auroma, O.I. DNA damage by oxygen-derived species: its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Letter*, 1991; 281: 9-19.
- Hansen, A. W., Almeida, F. B., Bandiera, S ve diğ. Taurine restores the exploratory behavior following alcohol withdrawal and decreases BDNF mRNA expression in the frontal cortex of chronic alcohol-treated rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2017;161, 6-12.
- Harper C. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998; 57(2): 101-10.
- Harrington AW, St Hillaire C, Zweifel LS ve diğ. Recruitment of actin modifiers to TrkA endosomes governs retrograde NGF signaling and survival. *Cell*. 2011, 146: 421–434
- Hartree EF. Determination of protein: A modification of the lowry method that gives a linear photometric response. *Analytical Biochemistry* 1972; 48: 422-427
- Helbock, H.J. Beckman, K.B. and Ames, B.N. 1999. 8-Hydroxydeoxyguanosine and 8-Hydroxy-guanine as biomarkers of oxidative DNA damage. *Methods in Enzymology*, 300, 156-166.
- Helleström-Lindahl E, Winbland B, Nordberg A. Muscarinic and nicotinic receptor changes in the cortex and thalamus of brains of chronic alcoholics. *Brain Res* 1993; 620:42.
- Hibbert AP, Morris SJ, Seidah NG ve diğ. Neurotrophin-4, alone or heterodimerized with brain-derived neurotrophic factor, is sorted to the constitutive secretory pathway. *J Biol Chem*. 2003; 278: 48129–48136.
- Hirouchi M, Hoshimoto T, Kuriyama K. Alteration of GABAA receptor  $\alpha 1$ -subunits mRNA in mouse brain following continuous ethanol inhalation. *Eur.J.Pharmac* 1993; 247:127.
- Hodge CW, Samson HH, Horoguchi M. Microinjections of dopamine agonists in n. accumbens increase ethanol reinforced responding. *Pharmac. Biochem. Behav* 1992; 43:249.
- Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A ve diğ. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J*. 1990; 9:2459-2464.
- Hoffman PL, Tobakoff B. The role of NMDA receptor in ethanol withdrawal. *EXS* 1994; 71:61.
- Hohn A, Leibrock J, Bailey K ve diğ. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature*. 1990; 344:339-341.
- Horch HW, Katz LC. BDNF release from single cells elicits local dendritic growth in nearby neurons. *Nat Neurosci*. 2002; 5:1177-1184.
- Horch HW, Kruttgen A, Portbury SD ve diğ. Destabilization of cortical dendrites and spines by BDNF. *Neuron*. 1999; 23:353-364.
- Hu JS, Follsea P, Ticku MK. Chronic ethanol treatment produces a selective upregulation of the NMDA receptor subunit gene expression in mammalian cultured cortical neurons. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 36:211.
- Hu XJ, Ticku MK. Chronic ethanol treatment upregulates the NMDA receptor function and binding in mammalian cortical neurons. *Brain Res Mol Brain Res* 1995; 30:347.
- Huang EJ, Reichardt L. Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function. *Annu Rev Neurosci*. 2001; 24:677-736.



- Humeniuk RE, White JM, Ong J. The role of GABAB receptors in mediating the stimulatory effects of ethanol in mice. *Psychopharmacology* 1993; 111:219.
- Huttunen P. Microdialysis of extracellular nor-adrenaline in the hippocampus of the rat after long-term alcohol intake. *Brain Res* 1991 560:225.
- Hynes MA, Poulsen K, Armanini M ve diğ. Neurotrophin-4/5 is a survival factor for embryonic midbrain dopaminergic neurons in enriched cultures. *J Neurosci Res.* 1994; 37:144-154.
- Ibanez CF, Ernfors P, Timmusk T ve diğ. Neurotrophin-4 is a target-derived neurotrophic factor for neurons of the trigeminal ganglion. *Development.* 1993; 117:1345-1353.
- Ikegami Y, Goodenough S, Inoue Y ve diğ. Increased TUNEL positive cells in human alcoholic brains. *Neurosci Lett.* 2003; 349: 201-205.
- Ip NY, Ibanez CF, Nye SH ve diğ. Mammalian neurotrophin-4: structure, chromosomal localization, tissue distribution, and receptor specificity. *Proc Natl Acad Sci.* 1992; 89:3060-3064.
- Isackson PJ, Towner MD, Huntsman MM. Comparison of mammalian, chicken and xenopus brain-derived neurotrophic factor coding sequences. *FEBS Lett.* 1991; 285:260-264.
- Joe KH, Kim YK, Kim TS ve diğ. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 1833–1838.
- Kalant H, Khanna JM. The alcohols. In: Lança AJ. *Principles of Medical Pharmacology, Sixth Edition*, New York: Oxford University Press. 1998; 303.
- Kannan Y, Ushio H, Koyama H ve diğ. 2.5S nerve growth factor enhances survival, phagocytosis, and superoxide production of murine neutrophils. *Blood.* 1991; 77:1320-1325.
- Kaplan DR, Miller FD. Signal transduction by the neurotrophin receptors. *Curr Opin Cell Biol.* 1997; 9:213-221.
- Kasai, H. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutation. Research,* 1997; 387: 147-163.
- Kasai, H. and Nishimura, S. Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by polphenols in the presence of hydrogen peroxide and ferric ion. *Gann,* 1984; 75: 565-566.
- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt 8. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.;1998: 738.
- Keefe, K. M., Sheikh, I. S., Smith, G. M. Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury. *International journal of molecular sciences,* 2017; 18(3), 548.
- Kelly JA, Singer E, Osslund TD ve diğ. Crystallization and preliminary structural studies of neurotrophin-3. *Protein Sci.* 1994; 3(6):982-983.
- Kelly RB. Pathways of protein secretion in eukaryotes. *Science.* 1985; 230: 25–32.
- Kennedy A, Wellmer A, Facer P ve diğ. Neurotrophin-3 is increased in skin in human diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 65:393-395.
- Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L. 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.
- Klesse LJ, Parada LF. Trks: Signal transduction and intracellular pathways. *Microsc Res Tech.* 1999; 45:210-216.
- Koh S, Loy R. Age-related loss of nerve growth factor sensitivity in rat basal forebrain neurons. *Brain Res.* 1988; 440:396-401.

Koliatsos VE, Cayouettes MH, Berkeneier LR ve diğ. Neurotrophin 4/5 is a trophic factor for mammalian facial motor neurons. *Proc Natl Acad Sci.* 1994; 91:3304-3308.

Kumari M, Ticku MK. Ethanol and regulation of the NMDA receptor subunits in fetal cortical neurons. *J. Neurochem* 1998; 70:1467.

Kuraoka I, Robins P, Masutani C ve diğ. Oxygen free radical damage to DNA. Translesion synthesis by human DNA polymerase eta and resistance to exonuclease action at cyclopurine deoxynucleoside residues. *J Biol Chem.* 2001; 276(52): 49283-49288

Lai KO, Fu WY, Ip FCF ve diğ. Cloning and expression of a novel neurotrophin, NT-7, from carp. *Mol & Cell Neurosci.* 1998; 11:64-76.

Lander HM. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J.* 1997; 11(2): 118-124.

La-Sala A, Corinti S, Federici M ve diğ. Ligand activation of nerve growth factor receptor TrkA protects monocytes from apoptosis. *J Leukoc Biol.* 2000; 68:104-110.

Lee R, Kermani P, Teng KK ve diğ. Regulation of cell survival by secreted pro-neurotrophins. *Science.* 2001; 294: 1945-1948.

Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A ve diğ. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. 1989; *Nature.* 341:149-152.

Leon A, Buiyani A, Dal Toso R ve diğ. Mast cells synthesize, store, and release nerve growth factor. *J Neurobiol.* 1994; 91: 3739-3743.

Levi-Montalcini R, Angeletti PU. The nerve growth factor. *Physiol Rev.* 1968; 48:534-569.

Levi-Montalcini R, Hamburger V. Selective growth- stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool.* 1951; 116: 321-361.

Li X, Franz J, Lottspeich F, Götz R. Recombinant fish neurotrophin-6 is a heparin-binding glycoprotein implications for a role in axonal guidance. *J Biochem.* 1997; 324:461-466.

Lieberman M. Marks' Tıbbi Biyokimyanın Esasları Klinik Yaklaşım, 2. Baskı. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2014, 381-387. Çev. Ramazan Amanvermez, İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2017.

Lindholm D, Carroll P, Tzimogiogis G ve diğ. Autocrine-paracrine regulation of hippocampal neuron survival by IGF-1 and the neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4. *Eur J Neurosci.* 1996; 8:1452-1460.

Lingor P, Unsicker K, Krieglstein K. GDNF and NT-4 protect midbrain dopaminergic neurons from toxic damage by iron and nitric oxide. *Exp Neurol.* 2000; 163:55-62.

Link AMY, Bickford PC, Palmer MR ve diğ. Ethanol inhibits the uptake of exogenous norepinephrine from the extracellular space of the rat cerebellum. *Neurosci. Lett* 1993; 164:71.

Loh EW, Ball D. Role of the GABA (A) beta2, GABA(A) alpha6, GABA(A)alpha1 and GABA(A) gamma2 receptor subunit genes cluster in drug responses and the development of alcohol dependence. *Neurochem Int* 2000; 37:413.

Lommatzsch M, Braun A, Mannsfeldt A ve diğ. Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived Neurotrophic functions. *J Pathol.* 1999; 155:1183-1193.

Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K ve diğ. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging.* 2005; 26:115-123.

Longo FM, Massa SM. Small-molecule modulation of neurotrophin receptors: a strategy for the treatment of neurological disease. *Nat Rev Drug Discov.* 12:507-525.

- Lou H, Kim SK, Zaitsev E ve diğ. Sorting and activity-dependent secretion of BDNF require interaction of a specific motif with the sorting receptor carboxypeptidase e. *Neuron* 2005; 45: 245–255.
- Lu B, Yokoyama M, Dreyfus CF ve diğ. NGF gene expression in actively growing brain glia. *J Neurosci*. 1991; 11: 318-326.
- Lucchi L, Lupini M, Govoni S ve diğ. Ethanol and dopaminergic system. *Pharmacol Biochem Behav* 1983; 18:379.
- MacLennan, A. J. Lee, N, Walker, D. W. Chronic ethanol administration decreases brain-derived neurotrophic factor gene expression in the rat hippocampus. *Neurosci Lett* 1995; 197: 105–108.
- Maisonpierre PC, Belluscio L, Friedman B ve diğ. NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron*. 1990 a; 5:501-509.
- Maisonpierre PC, Belluscio L, Squinto S ve diğ. Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science*. 1990 b; 247(4949):1446-1451.
- Mamidipudi V, Wooten MW. Dual role for p75(NTR) signaling in survival and cell death: Can intracellular mediators provide an explanation? *J Neurosci Res*. 2002; 68: 373-384.
- Mann K, Agartz I, Harper C ve diğ. Neuroimaging in alcoholism: ethanol and brain damage. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001; 25(5 Suppl ISBRA):104-109.
- Manni L, Rocco ML, Bianchi S ve diğ. Nerve growth factor: basic studies and possible therapeutic applications. *Growth Factors*. 2013; 31(4): 115-122.
- Manni L, Rocco ML, Bianchi S ve diğ. Nerve growth factor: basic studies and possible therapeutic applications. *Growth Factors*. 2013; 31(4):115-122.
- Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death and Differentiation* 2007; 14:10–22.
- Matsumoto I, Burke L, Inoue Y ve diğ. Two models of ethanol withdrawal kindling. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*. 2001; 36: 53-64.
- Matthews VB, Astrom MB, Chan MH ve diğ. 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.
- McAllister AK, Lo DC, Katz LC. Neurotrophins regulate dendritic growth in developing visual cortex. *Neuron*. 1995; 15:791-803.
- McBride WJ, Murphy JM, Lumeng L ve diğ. Effects of Ro 15-4513, fluoxetine and desipramine on the intake of ethanol, water and food by the alcohol preferring (P) and non-preferring (NP) lines of rats. *Pharmac.Biochem.Behav* 1988; 30:1045.
- McGough, N. N. He, D. Y. Logrip ve diğ. RACK1 and brain-derived neurotrophic factor: a homeostatic pathway that regulates alcohol addiction. *J Neurosci* 2004; 24: 10542–10552.
- Miller R, King MA, HeatonMB ve diğ. The effects of chronic ethanol consumption on neurotrophins and their receptors in the rat hippocampus and basal forebrain. *Brain Res*. 2002; 950: 137-147.
- Miller, M. W, Mooney, S. M. Chronic exposure to ethanol alters neurotrophin content in the basal forebrain–cortex system in the mature rat: effects on autocrine–paracrine mechanisms. *J Neurobiol* 2004; 60: 490–498.
- Miller,M.W. Repeated episodic exposure to ethanol affects neurotrophin content in the forebrain of the mature rat. *Exp Neurol* 2004; 189: 173–181.
- Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF ve diğ. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004; 291:1238–1245.

- Molteni, R., Barnard, J. R., Ying, Z ve diğ. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience* 2002; 112: 803–814.
- Morrow AL, Van Doren MJ, Penland SN ve diğ. The role of GABAergic neuroactive steroids in ethanol action, tolerance and dependence. *Brain Res. Brain Res. Rev* 2001; 37:98.
- Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S ve diğ. Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. *J Biol Chem.* 2001; 276:12660-12666.
- Mowla SJ, Pareek S, Farhad HF ve diğ. Differential Sorting of Nerve Growth Factor and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Hippocampal Neurons. *J Neurosci.* 1999; 19(6): 2069-2080.
- Mukherjee S. Alcoholism and its effects on the central nervous system. *Current Neurovascular Research.* 2013; 10(3): 256-262.
- 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: 71-124.
- Nagendrappa CG. An appreciation of free radical chemistry - 3. free radicals in diseases and health. *Resonance.* 2005; 10: 65-74.
- Narita M, Soma M, Mizoguchi H ve diğ. Implications of the NR2B subunit-containing NMDA receptor localized in mouse limbic forebrain in ethanol dependence. *Eur J Pharmacol* 2000;401:191.
- Nawar WW. Lipids. In "Food Chemistry". 3rd ed. O.R. Fennema (Ed). New York: Marcel Dekker, 1996; 225-319.
- Nevo I, Hamon M. Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism. *Neurochem Int* 1995; 26:305.
- Niemela O. Distribution of ethanol-induced protein adducts in vivo: relationship to tissue injury. *Free Radic Biol Med.* 2001; 31: 1533-1538.
- Nilsson AS, Fainzilber M, Falck P ve diğ. Neurotrophin-7 a novel member of the neurotrophin family from the zebrafish. *FEBS Letters.* 1998; 424:285-290.
- Ochoa, M., Lalles, J. P., Malbert, C. H ve diğ. Dietary sugars: their detection by the gut–brain axis and their peripheral and central effects in health and diseases. *European journal of nutrition*, 2015: 54(1), 1-24.
- Okamoto, H., Miki, T., Lee, K. Y ve diğ. Effects of chronic ethanol administration on the expression levels of neurotrophic factors in the rat hippocampus. *Okajimas Folia Anat Jpn* 2006; 83: 1–6.
- Oppeheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. In: Parslaw TG, Stites OP, Terr AI, Imoden JB(eds.). *Lange Medical Immunology*. 10th Ed. New York: Lange Medical Books/ McGraw Hill; 2001:148-167.
- Oscar-Berman M, Marinković K. Alcohol: Effects on Neurobehavioral Functions and the Brain *Neuropsychol Rev.* 2007; 17: 239–257.
- Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcoholism and the Brain: An Overview. *Alcohol Research and Health.* 2003; 27: 2.
- Otten U, Ehrhard P, Peck R. Nerve growth factor induces growth and differentiation of human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci.* 1989; 86:10059-10063.
- Park KI, Himes BT, Stieg PE ve diğ. Neural stem cells may be uniquely suited for combined gene therapy and cell replacement: Evidence from engraftment of Neurotrophin-3-expressing stem cells in hypoxic-ischemic brain injury. *Exp Neurol.* 2006; 199:179-190.
- Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol.* 2001; 11:272-280.
- Patterson SL, Abel T, Deuel TA ve diğ. Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. *Neuron.* 1996; 16:1137-1145.

- Peng FC, Tang SH, Huang MC ve diğ. Oxidative status in patients with alcohol dependence: a clinical study in Taiwan. *J Toxicol Environ Health A*. 2005; 68(17-18): 1497-509.
- Pham-Huy LA, He H, Pham-Huyc C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci*. 2008; 4(2): 89-96.
- Prakash YS, Thompson MA, Meuchel L ve diğ. Neurotrophins in lung health and disease. *Expert Rev Respir Med*. 2010; 4(3): 395-411.
- Rachdaoui N, Sarkar DK. Effects of Alcohol on the Endocrine System. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013; 42(3): 593–615.
- Rassnick S, Pulvirenti L, Kodo GF. SDZ-205.152, a novel dopamine receptor agonist, reduces oral ethanol self-administration in rats. *Alcohol* 1993; 10:127.
- Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006; 361:1545-1564.
- Rocco A, Compare D, Angrisani D ve diğ. Alcoholic disease: Liver and beyond. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(40): 14652-14659.
- Romeo J, Wärnberg J, Nova E ve diğ. Moderate alcohol consumption and the immune system: a review. *Br J Nutr*. 2007; 98: 111-5.
- Romeo J, Warnberg J, Nova E ve diğ. Changes in the immune system after moderate beer consumption. *Ann Nutr Metab*. 2007;51:359–66.
- Rossetti ZL, Longu G, Mercurio G ve diğ. Biphasic effect of ethanol on noradrenaline release in the frontal cortex of awake rats. *Alcohol* 1992; 27:477.
- Roux PP, Colicos MA, Barker PA, Kennedy TE. p75 neurotrophin receptor expression is induced in apoptotic neurons after seizure. *J Neurosci*. 1999; 19:6887-6896.
- Rudge JS, Alderson RF, Pasnikowski E ve diğ. 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; 4:459-471.
- Samson HH, Hodge CW, Tolliver GA ve diğ. Effect of dopamine agonists and antagonists on ethanol-reinforced behaviour: the involvement of the nucleus accumbens. *Brain Res. Bull* 1993; 30:133.
- Sanvisens A, Zuluaga P, Fuster D ve diğ. Long-term Mortality of Patients with an Alcohol-related Wernicke–korsakoff Syndrome. *Alcohol and Alcoholism*. 2017; 52(4): 466-471.
- Sarma AD, Mallick AR, Ghosh AK. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Int J Pharm Sci Res*. 2010; 1(3): 185-192.
- Schmalbruch H, Rosenthal A. Neurotrophin-4/5 postpones the death of injured spinal motoneurons in newborn rats. *Brain Res*. 1995; 700:254-260.
- Schober A, Wolf N, Huber K ve diğ. TrkB and neurotrophin-4 are important for development and maintenance of sympathetic preganglionic neurons innervating the adrenal medulla. *J Neurosci*. 1998; 18:7272-7284.
- Schreck R, Baeuerle PA. A role for oxygen radicals as second messengers. *Trends Cell Biol*. 1991; 1(2-3): 39-42.
- Seabold, G. K. Luo, J. Miller, M. W. Effect of ethanol on neurotrophin-mediated cell survival and receptor expression in cultures of cortical neurons. *Brain Res Dev Brain Res* 1998; 108: 139–145.
- Seidah NG, Benjannet S, Pareek S ve diğ. Cellular processing of the nerve growth factor precursor by the mammalian pro-protein convertases. *Biochem J*. 1996; 31(Pt 3): 951–960.

- Sen S, Chakraborty R, Sridhar C ve diğ. Free radicals, antioxidants, diseases and phytochemicals: Current status and future prospect. *Int J Pharm Sci Res.* 2010; 3(1): 91-100.
- Shacter, E. Protein oxidative damage. *Methods Enzymol.* 2000; 319: 428-436.
- Shimazu K, Zhao M, Sakata K ve diğ. NT-3 facilitates hippocampal plasticity and learning and memory by regulating neurogenesis. *Learn Mem.* 2006; 13:307-315.
- Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A review. *J Dental Allied Sciences.* 2012; 1(2): 63-66.
- Smith C. Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım, 2. Baskı. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2004, 458-470. Çev. Mine Erden İnal. Güneş tıp Kitabevleri, Ankara, 2007.
- Smith, M. A. Makino, S. Kvetnansky, R ve diğ. Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771: 234-239.
- Spalding KL, Tan MM, Hendry IA, Harvey AR. Anterograde transport and trophic actions of BDNF and NT-4/5 in the developing rat visual system. *Mol & Cell Neurosci.* 2002; 19:485-500.
- Stucky CL, Shin JB, Lewin GR. Neurotrophin-4: a survival factor for adult sensory neurons. *Curr Biol.* 2002; 12: 1401-1404.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). 2015 National Survey on Drug Use and Health (NSDUH). Substance Use Disorder in Past Year among Persons Aged 18 or Older, by Demographic Characteristics: Percentages, 2014 and 2015. <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DetTabs-2015/NSDUH-DetTabs-2015/NSDUH-DetTabs-2015.html> (Erişim: 17 Ocak 2018)
- Suzuki S, Kiyosue K, Hazama S ve diğ. Brain-derived neurotrophic factor regulates cholesterol metabolism for synapse development. *J Neurosci.* 2007; 27(24):6417-6427.
- Swatton JE, Prabakaran S, Karp NA ve diğ. Protein profiling of human post-mortem brain using two-dimensional fluorescence difference gel electrophoresis (2-D DIGE). *Mol Psychiatry.* 2004; 9: 121.
- Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L ve diğ. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol.* 2004; 25(2):77-107.
- Tapia-Arancibia, L. Rage, F., Givalois, L ve diğ. Effects of alcohol on brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in discrete regions of the rat hippocampus and hypothalamus. *J Neurosci Res* 2001; 63: 200-208.
- Taylor CM, Marta CB, Claycomb RJ ve diğ. Proteomic mapping provides powerful insights into functional myelin biology. *Proc Natl Acad Sci.* 2004; 101: 4643-4648.
- Tchou, J. Kasai, H., Shibutani, S ve diğ. 8-oxoguanine (8-hydroxyguanine) DNA glycosylase and its substrate specificity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 1991; 88; 4690-4694.
- Ticku MK, Burch T. Alterations in gamma-aminobutyric acid receptor sensitivity following acute and chronic ethanol treatments. *J. Neurochem* 1980; 34:417.
- Timmusk T, Belluardo N, Metsis M ve diğ. Widespread and developmentally regulated expression of neurotrophin-4 mRNA in rat brain and peripheral tissues. *Eur J Neurosci.* 1993a; 5(6):605-613.
- Timmusk T, Palm K, Metsis M ve diğ. Multiple promoters direct tissue specific expression of the rat BDNF gene. *Neuron* 1993b; 10:475-489.
- Tirapelli, C. R., Al-Khoury, J., Bkaily, G ve diğ. Chronic ethanol consumption enhances phenylephrine-induced contraction in the isolated rat aorta. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,* 2006; 316(1), 233-241.

- Tiwari, V., & Chopra, K. Protective effect of curcumin against chronic alcohol-induced cognitive deficits and neuroinflammation in the adult rat brain. *Neuroscience*, 2013; 244, 147-158.
- Tokunaga Y, Kira R, Takahata Y ve diğ. Neurotrophin-4 and glial cell line-derived neurotrophic factor in cerebrospinal fluid from meningitis/ encephalitis patients. *Pediatr Neurol*. 2002; 27:102-105.
- Valko M, Leibfritz D, Moncola J ve diğ. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007; 39: 44-84.
- Vega JA, Suarez OG, Hannestad J ve diğ. Neurotrophins and the immune system. *J Anat*. 2003; 203: 1-19.
- Walker, D. W., Barnes, D. E., Zornetzer, S. F ve diğ. Neuronal loss in hippocampus induced by prolonged ethanol consumption in rats. *Science* 1980; 209: 711–713.
- Watzl, B., Bub, A., Pretzer, G ve diğ. Daily moderate amounts of red wine or alcohol have no effect on the immune system of healthy men. *European journal of clinical nutrition*, 2004; 58(1), 40.
- Wetmore C, Cao YH, Pettersson RF ve diğ. Brain-derived neurotrophic factor: subcellular compartmentalization and interneuronal transfer as visualized with anti-peptide antibodies. *Proc Natl Acad Sci*. 1991; 88:9843-9847.
- WHO Global Status Report on Alcohol and Health, World Health Organization. Luxemburg, 2014.
- Williams JL, Holman DW, Klein RS. Chemokines in the balance: maintenance of homeostasis and protection at CNS barriers. *Front Cell Neurosci*. 2014; 28: 154.
- Witko-Sarsat V, Friandler M, Capeillere-Blandin C ve diğ. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1304-1313.
- Woo NH, Lu B. BDNF in Synaptic Plasticity and Memory. National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA by Elsevier Ltd. 2009; pp: 135-143. <http://pdf.document3.com/bdnf-in-synaptic-plasticity-and-memory-the-university-of-south-download-w1253/>; Erişim tarihi; 22.12.13
- Y Sari. Commentary: Targeting NMDA Receptor and Serotonin Transporter for the Treatment of Comorbid Alcohol Dependence and Depression. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017; 41(2): 275-278.
- Yamamoto H, Gurney ME. Human Platelets Contain Brain-Derived Neurotrophic Factor. *J Neurosci*. 1990; 10(11):3469-3478.
- Yamamoto M, Sobue G, Yamamoto K ve diğ. 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; 21:929-938.
- Yang SS, Huang CC, Chen JR ve diğ. Effects of ethanol on antioxidant capacity in isolated rat hepatocytes. *World J Gastroenterol*. 2005 Dec 14;11(46):7272-6.
- Yano H, Chao MV. Neurotrophin receptor structure and interactions. *Pharm Acta Helv*. 2000; 74: 253-260.
- Yokuş B, Çakır DÜ. In vivo oksidatif DNA hasarı biyomarkeri: 8—Hydroxy-2'-deoxyguanosine. *T Klin J Med Sci*. 2002; 22: 535-543.
- Yoo YM, Kim YJ, Lee U ve diğ. Neurotrophic Factor in the Treatment of Parkinson Disease. *Neurosurg Focus*. 2003; 15(1):1-5.
- Yoshimoto K, McBride WJ. Regulation of nucleus accumbens dopamine release by the dorsal raphe nucleus in the rat. *Neurochem. Res* 1992; 17:401.
- Yoshimoto K, Uedo S, Nishi M ve diğ. Changes in dopamine transporter and c-Fos expression in the nucleus accumbens of alcohol-tolerant rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24:361.
- Zhang, L., Dhillon, H. S., Barron, S ve diğ. Effects of chronic ethanol administration on expression of BDNF and TrkB mRNAs in rat hippocampus after experimental brain injury. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 79: 174–179.

Zheng JL, Stewart RR, Gael WQ. Neurotrophin-4/5 Enhances Survival of Cultured Spiral Ganglion Neurons and Protects Them from Cisplatin Neurotoxicity. *J Neurosci*. 1995; 15(7):5079-5087.

Zhou XF, Rush RA. Endogenous brain-derived neurotrophic factor is anterogradely transported in primary sensory neurons. *Neuroscience* 1996; 74: 945-953.





## ÖZGEÇMİŞ

### 1. GENEL

<b>ADI SOYADI</b>	ÖZGÜR DOĞA ÖZSOY
<b>ÜNVANI</b>	Araştırma Görevlisi
<b>T.C. KİMLİK NO</b>	23533714862
<b>DOĞUM TARİHİ</b>	09.08.1983
<b>YAZIŞMA ADRESİ</b>	Yahya Kaptan Mah. Berke Sk. C-7 Blok Daire 18 İzmit / KOCAELİ
<b>İLETİŞİM</b>	+90 5053558668
<b>E-POSTA</b>	doga83@hotmail.com

### 2. EĞİTİM

<b>TARİH</b>	<b>DERECE</b>	<b>ÜNİVERSİTE- FAKÜLTE- BÖLÜM/ANA BİLİM DALI</b>
2011- 2018	Doktora	Kocaeli Üniversitesi- Sağlık Bilimleri Enstitüsü- Biyokimya Anabilim Dalı <b>Tez adı:</b> Sıçanlarda Kronik Alkol Uygulamasının Beyin Dokusu Oksidasyonu ve Nörotrofin Düzeyleri Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması ( <b>BAP Proje No:</b> 2016-48 HD) <b>Tez Danışmanı:</b> Dr.Öğr.Üyesi Fatma Ceyla ERALDEMİR
2008- 2011	Yüksek Lisans	Trakya Üniversitesi- Sağlık Bilimleri Enstitüsü- Biyokimya Anabilim Dalı <b>Tez adı:</b> Deneysel Ateroskleroz Oluşturulmuş Sıçanlarda L-Argininin Paraoksonaz Aktivitesine Etkisi <b>Tez Danışmanı:</b> Prof.Dr. Selma SÜER GÖKMEN
2003- 2007	Lisans	Dokuz Eylül Üniversitesi- Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

### 3. YAYINLAR

<b>SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler</b>	<b>6</b>
1- Otunctemur A, Ozbek E, Dursun M, Sahin S, Besiroglu H, Ozsoy OD, Cekmen M, Somay A, Ozbay N. Protective effect of hydrogen sulfide on gentamicin-induced renal injury. Ren Fail. 2014 Jul;36(6):925-31. doi: 10.3109/0886022X.2014.900599. Epub 2014 Mar 31.	
2- Eraldemir FC, Ozsoy OD, Bek S, Kir H, Dervisoglu E. The relationship between brain-derived neurotrophic factor levels, oxidative and nitrosative stress and depressive symptoms: a study on peritoneal dialysis. Ren Fail. 2015 May;37(4):722-6. doi: 10.3109/0886022X.2015.1011551. Epub 2015 Feb 17.	
3- Dursun M, Otunctemur A, Ozbek E, Sahin S, Besiroglu H, Ozsoy OD, Cekmen M, Somay A, Ozbay N. Protective effect of hydrogen sulfide on renal injury in the experimental unilateral ureteral bstruction. Vol. 41 (6): 1185-1193, November. December, 2015 doi: 10.1590/S1677-538.IBJU.2014.0090.	
4- Otunctemur A, Ozbek E, Sahin S, Ozcan L, Dursun M, Polat EC, Cekmen M, Ozsoy OD, Erkok M, Danis E, Bozkurt M. Low serum insulin-like growth factor-1 in patients with erectile dysfunction. Basic and Clinical Andrology (2016) 26:1 DOI 10.1186/s12610-015-0028-x.	
5- Eraldemir FC, Şengül A, Özkan M, Köktürk S, Özsoy ÖD, Akar Yıldız F. The anti-inflammatory and anti-remodeling effect of tiotropium bromide in the subacute cigarette exposure mouse model. Int J Clin Exp Med 2016;9(11):22824-22834 www.ijcem.com /ISSN:1940-5901/IJCEM0039317.	
6- Dede F, Karadenizli S, Özsoy OD, Eraldemir FC, Şahin D, Ateş N. The Effects of Adenosinergic Modulation on Cytokine Levels in a Pentylene-tetrazole-Induced Generalized Tonic-Clonic Seizure Model. Neuroimmunomodulation 2017;24:54-59 https://doi.org/10.1159/000478659.	

### 4. BİLDİRİLER

<b>Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar</b>	<b>18</b>
1- The Effects of Adenosinergic Modulation on Cytokine Levels in a Pentylene-tetrazole-Induced Generalized Tonic-Clonic Seizure Model, 42nd FEBS Congress, Kudüs, İsrail, 2017.	
2- Investigation of the morphological effect of chronic stress in hippocampus on the rats, 45th Annual Conference of the Anatomical Society of Southern Africa (ASSA), Cape Town, 2017.	
3- Son Dönem Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Eretil Disfonksiyon ile Asimetrik Dimetilarginin Düzeyleri İlişkisi, 18. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi, K.K.T.C., 2016.	

4- Alt Ekstremitede İskemi-Reperfüzyon Oluşturulan Sıçanlarda Silostazol ve Naftidrofuril'in Kalp Dokusunda Oksidan/Antioksidan Sistem Üzerine Etkisi, Uluslararası Katılımlı XVI. Klinik Biyokimya Kongresi & IATDMCT Regional Meeting, Kuşadası, 2016.
5- The Effects of Adenosinergic System Modulation on TNF- $\alpha$ and IL-1 $\beta$ Levels in the Brain After PTZ-induced Convulsive Seizure, 7th Biennial Neuroscience Conference, Almanya, 2016.
6-The Effects of Etanercept on Serum Superoxide Dismutase, Malondialdehyde Levels in Rats With Experimental Endometriosis. 21st IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Fransa, 2015.
7- Does Mepenzolate Bromide Affect on Lung Tissue Nitric Oxide Levels in A Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease? 21st IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Fransa, 2015.
8- Tiotropium Effects on Lung Tissue Nitric Oxide Levels in A Mouse Model of Sub Acute Cigarette Exposure, 21st IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Fransa, 2015.
9- The Antiinflammatory and Antioxidant Effect of Tiotropium Bromide in Subacute Cigarette Exposure Mouse Model, ERS International Congress, Hollanda, 2015.
10- Determining Reference Intervals of Iron, Ferritin, Total Iron Binding Capacity, Vitamin B12, Folic Acid and Transferrin Saturation Value, Uluslararası Katılımlı Kongre & Lab Expo 2015, Elazığ, 2015.
11- Meme Kanserinin Adiponektin Gen Polimorfizmi ile İlişkisi, XV. Ulusal klinik Biyokimya Kongresi, Fethiye, 2015.
12-Alt Ekstremitte İskemisi ve Tedavisinde Kullanılan Kolpidogrel veya Rivoraksabanın Beyin Dokusu Oksidatif & Nitrozatif Dengesi Üzerine Etkisi Var Mıdır?: Deneysel Rat Modeli Çalışması, XV. Ulusal klinik Biyokimya Kongresi, Fethiye, 2015.
13-Subakut Sigara Maruziyeti Fare Modelinde Tiotropiumun Antiinflatuar ve Antioksidan Etkinliğinin Değerlendirilmesi, Türk Toraks Derneği 18. Yıllık Kongresi, Antalya, 2015.
14- The Relationship Between Smoking and Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels and Oxidant-Antioxidant System, IFCC-WorldLab, İstanbul, 2014.
15- Moderate and Strenuous Exercise Training Effects for Chromium Distribution in the Brain, Liver and Spleen Tissue of Rats, IFCC-WorldLab, İstanbul, 2014.
16- The Relationship Between Neutrophil/Lymphocyte, Platelet/Lymphocyte Ratios and Malondialdehyde, Nitric Oxide and Superoxide Dismutase Levels in Chron Disesae, IFCC-WorldLab, İstanbul, 2014.
17- Malondialdehyde, Glutathione Peroxidase, Nitric Oxide, Superoxide Dismutasse, Brain Derived Neurotrophic Factor Levels in with and Without Depression Patients Treated With Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, IFCC-WorldLab, İstanbul, 2014.
18- Neutrophil-Lymphocyte and Platelet- Lymphocyte Ratios, MDA, NO and SOD Levels in Ulcerative Colitis; Is There Any Realtionship?, IFCC-WorldLab, İstanbul, 2014.

## 5. DİĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı
-------------------------------------

24
----

## 6. KURS ve KONGRE SERTİFİKALARI

- VI. Ulusal Kromatografi Kongresi, Dokuz Eylül Üniversitesi, 28-30 Haziran 2006.
- TÖMER, Avrupa Dil Portfolyosu B2 Dil Düzeyi Diploması, 04.03.2007.
- Deney Hayvanları Kullanımı Sertifikası, Trakya Üniversitesi, 04-06 Haziran 2008.
- Bilimsel Araştırma ve Yayınlarda Etik İlkeler Sempozyumu, Trakya Üniversitesi, 18.06.2009.
- Beta Cells in Health and Disease, Kocaeli Üniversitesi, 21-22 Mayıs 2014.
- IFCC-WorldLab Kongresi, İstanbul, 22-26 Haziran 2014.
- Bilgisayarda Uygulamalı Biyoistatistik Kursu, Kocaeli Üniversitesi, 06-08 Mayıs 2015.
- Advanced Clinical Research for Trial Investigators Workshop, İstanbul, 17-18 Şubat 2015.
- Biyoistatistik ve Makale Yazımı Kursu, Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 24.01.2015.
- 45th Annual Conference of the Anatomical Society of Southern Africa (ASSA), Güney Afrika, 23-26 Nisan 2017.
- 9. Cerrahi Araştırma Kongresi Makale ve Tez Yazımı Kursu, Kocaeli Üniversitesi, 10-12 Kasım 2017

## 8. YABANCI DİL BİLGİSİ

İngilizce Sınav Puanı (KPDS-2012): **75 Puan**