

DERLEME / REVIEW

Kan Beyin Bariyeri Modülasyonuna Yeni Bir Bakış Açısı: Beslenme ve Çevresel Faktörlerin Etkisi

A New Perspective on the Modulation of the Blood Brain Barrier: The Role of Nutrition and Environmental Factors

Canan ALTINSOY , Derya DİKMEN 

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara, Türkiye

Geliş tarihi/Received: 11.03.2022

Kabul tarihi/Accepted: 23.08.2022

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Derya DİKMEN, Doç. Dr.
Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Toplu Beslenme
Sistemleri Anabilim Dalı, Sıhhiye/ Ankara
E-posta: ddikmen@hacettepe.edu.tr
ORCID: 0000-0003-2099-2863

Canan ALTINSOY, Arş. Gör.
ORCID: 0000-0002-1188-0475

Öz

Kan beyin bariyeri (KBB), toksik bileşiklerin ve patojenlerin kandan beyne geçişini engelleyen, besin öğelerinin ise beyne iletilmesini sağlayan merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemi arasında regüle edilen oldukça seçici ve dinamik endotel bariyeridir. Kan beyin bariyeri, sinaptik ve nöronal işlevlerin sağlıklı bir biçimde yerine getirilmesi için beyin homeostazını sağlar. Kan beyin bariyeri işlevlerini sıkı bağlantı proteinleri (tight junctions), astrositler, perisitler gibi nörovasküler ünitenin elemanları vasıtasıyla gerçekleştirir. Beslenme, nöronal aktivite ve yaşlanma, hava kirliliği, ağır metallerle maruziyet, sigara, alkol, stres, egzersiz gibi çevresel faktörler kan beyin bariyeri modülasyonunda rol oynamaktadır. Nöroinflamasyon, beyinde gerçekleşen hasarı takiben gelişen koordine bir yanıttır. Değişen beyin homeostazına yanıt olarak kan beyin bariyeri geçirgenliğine etki eden bir dizi inflamatuvar mediatör salınır. Diyetin bileşimi, antioksidan bileşenler, nutrasötikler, vitaminler gibi çeşitli diyetle bağlı faktörler nöroinflamasyona etki ederek kan beyin bariyeri geçirgenliğinde rol oynamaktadır. Diyet içerdiği yararlı bileşenler ile nöroprotektif olabilirken, kan beyin bariyerinde nöroinflamasyona neden olarak MSS'de yıkıcı etkilere de neden olabilir. Beslenmenin nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde, gelişiminde, progresyonunda ve tedavisindeki etkisi araştırmacılar için merak uyandıran yeni bir alandır. Besinlerin ve beslenme alışkanlıklarının kan beyin bariyeri modülasyonuna etkisinin ele alınması hastalık-diyet etkileşimine yeni bir bakış açısı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kan beyin bariyeri, nörodejeneratif hastalıklar, beslenme, çevresel etmenler.

Abstract

The blood-brain barrier (BBB) is a highly selective and dynamic endothelial barrier tightly regulated between the central nervous system (CNS) and the peripheral nervous system, that prevents the passage of toxic compounds and pathogens from passing from the blood to the brain while also ensuring nutrient transmission. It provides brain homeostasis for the healthy fulfillment of synaptic and neuronal functions. The blood-brain barrier performs its functions through elements of the neurovascular unit such as tight junctions, astrocytes, and pericytes. Nutrition, neuronal activity, and environmental factors such as aging, air pollution, exposure to heavy metals, smoking, alcohol, stress play a role in blood-brain barrier modulation. Neuroinflammation is a coordinated response to brain damage. In response to altered brain homeostasis, a number of inflammatory mediators are released that affect blood-brain barrier permeability. Several dietary factors including diet composition, antioxidant components, nutraceuticals, and vitamins influence blood-brain barrier permeability by affecting neuroinflammation. While the diet can be neuroprotective with the beneficial components, it can also cause destructive effects in the CNS by causing neuroinflammation in the blood-brain barrier. The impact of nutrition in the prevention, development, progression and treatment of neurodegenerative diseases is a fascinating new field for researchers. Addressing the effects of foods and dietary habits on blood-brain barrier modulation will provide a new perspective on the disease-diet interaction.

Keywords: Blood brain barrier, neurodegenerative diseases, diet, environmental factors.

1. Giriş

Beyin, yaklaşık 100 milyar nöron, 1 trilyon glial hücre ve beyin hücrelerini besleyen; karbondioksit ve diğer metabolik atıkları beyinden sistemik dolaşıma taşıyan kan damarlarını içermektedir. Kan damarlarının uzunluğu yaklaşık 644 km, yüzey alanı 20-30 m²'dir. Beyin vücut

ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturmasına rağmen, vücutun glikoz ve oksijeninin yaklaşık %20'sini kullanır (1,2). Kan beyin bariyeri (KBB) serebral dolaşım ile beyin dokusu arasında benzersiz bir arayüz oluşturur ve beyin içindeki mikro ortamın korunması için esastır. Ayrıca KBB glikozun, çeşitli hormonların, vitaminlerin, insülin, leptin, demir

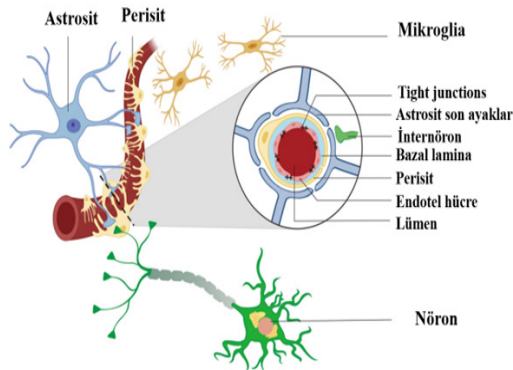
gibi büyük moleküllerin beyne alınmasını kolaylaştırır (3). Diğer endotelial bariyerlerle karşılaştırıldığında en yüksek transmembran direnç KBB' de (1500–2000 Ω/cm^2) bulunmaktadır. Geçirgenliği oldukça düşük olan bu bariyer, merkezi sinir sistemini patojenlerden, inflamasyondan ve hastalıklardan korur. Öte yandan kan beyin bariyeri terapötik maddelerin merkezi sinir sistemine ulaşmasında yarattığı zorluk nedeniyle merkezi sinir sistemi hastalıklarını tedavi etmede ana problemlerden biridir (4). Kan beyin bariyerinin geçirgenliği farklı fizyolojik olaylara bağlı olarak değişim göstermektedir. Yaşlanma, bağırsak mikrobiyotası, çevresel toksinler, çevresel ya da psikolojik stres, metabolizma, sirkadiyen ritim, beslenme gibi faktörler KBB'nin geçirgenliğini ve hücresel bileşenler arasındaki etkileşimleri modüle etmektedir (5,6).

1.1. Kan Beyin Bariyeri

Kan beyin bariyerinin oluşumu 10-15. embriyonik günde meydana gelir. İlk olarak paraseptül akışı kısıtlamak için sürekli bir endotel hücre zarı oluşur. Sonrasında transselüler akışı sınırlamak için endotelial fenestralar ve pinositoz ortadan kaldırılır. Ardından toksik maddelerin geçişine izin vermeyen ancak periferik dolaşım ve beyin arasında besin ögesi ve metabolit alışverişine izin veren seçici taşıma sistemleri kurulur ve son olarak oluşan bariyeri güçlendirmek için, bazal membran ve endotel kapiller duvarı perisitler ile özelleştirilir. Kan beyin bariyerinin oluşumu için çeşitli büyüme faktörlerinin, kılavuz moleküllerin, mikro RNA'ların yanı sıra hücre içi sinyal yollarının ve gen ekspresyonunun da iyi düzenlenmesi gerekir (7).

Kan beyin bariyeri glikokaliks, endotelial hücreler, astrosit terminal ayaklarını ve perisitleri içeren bazal membrandan oluşur. Mikroglial hücreler, perisitler, astrositler, endotel hücrelerin iletişim kurduğu diğer nöronlar da KBB'nin yapısına katkıda bulunarak nörovasküler üniteyi oluşturmaktadır (8).

Nörovasküler ünite, internöronlar, astrositik terminal ayaklar, mikroglia, oligodendrositler, düz kas hücreleri ile kaplı bazal lamina, perisitler, endotel hücreleri, hücre dışı matriks ve dolaşımdaki kan bileşenlerinden oluşan kompleks hücresel sistemdir (9). Nörovasküler ünite KBB geçirgenliğini, nörovasküler eşleşmeyi (geçici nöral aktivitenin serebral kan akışındaki değişikliklerle uyumlanması), hücre-matriks etkileşimlerini, nörotransmitter döngüsünü, anjiyogenezi, nörojenizi düzenler (10, 11). Nörovasküler ünitenin bileşenleri Şekil 1. de gösterilmiştir (12).



Şekil 1. Nörovasküler Ünitenin Bileşenleri (12)

Endotelial glikokaliks, nöronal homeostazı koruyan önemli bir fizyolojik yapı olan nörovasküler ünitenin bir bileşenidir. Glikokaliksin önemli görevlerinden biri kan ve kan damarları arasında bir bariyer oluşturmasıdır. Böylelikle plazma ve endotel hücreleri arasındaki fiziksel bariyer katkı sağlar. Beyindeki glikokaliks, vücudun başka yerlerindeki glikokaliksten daha zorlu bir bariyerdir. Kan beyin bariyeri disfonksiyonunda ilk adım glikokaliksin hasarıdır. İnflamatuar hastalıklarda glikokaliksin hasarı kan hücreleri ve endotel hücreleri arasında etkileşime yol açmaktadır (13).

Astrositler merkezi sinir sisteminde en bol bulunan glial hücre popülasyonu olmakla birlikte KBB'nin işlevini sağlıklı bir şekilde gerçekleştirebilmesinde, KBB bütünlüğünün sağlanmasında önemli role sahiptir. Astrositler KBB'yi oluşturmak için vasküler endotelial hücrelerle etkileşime girmektedir (14). Sistemik inflamasyonda Alzheimer hastalığı ve multiple skleroz gibi hastalıklarda ise kan beyin bariyerinde astrositlerden salınan aquaporin-4 ekspresyonu değişir. Bu durum da gelecekte, astrositlerin nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar için terapötik, farmakolojik hedef olmadaki potansiyeline dair bilgi sağlayacaktır (15).

Kan beyin bariyeri oluşumu ve korunmasında önemli role sahip olan perisitler, hücresel toksik ürünlerin temizlenmesi gibi merkezi sinir sistemi için gerekli yolları tetikleyen sinyalleri bitişindeki hücrelerden alır (9). Perisitlerin kaybı serebral kapiller perfüzyonun, kan akışının, beyin aktivasyonuna karşı kan akışı tepkisinin azalması nedeniyle KBB hasarı ile sonuçlanır. Yaşlanmayla birlikte KBB'de perisitlerin endotelial hücrelerle ile temasları azalır, perisit kaybı gerçekleşir (16).

Kan beyin bariyerinin ana elemanı olmasa da KBB' nin işlevi ve bütünlüğü üzerinde etkisi olan mikroglial hücreler, birincil bağışıklık hücreleri olarak kabul edilirler. Yaşlanmayla birlikte tıpkı perisitler gibi kayba uğrar, proinflamatuvar işlevini gerçekleştirmede bozukluklar gözlemlenebilir (17).

Bazal lamina olarak da bilinen bazal membran, endotel hücreler ve perisitler tarafından salgılanan proteinlerden oluşan hücre dışı matriks yapısıdır. Bazal membran endotelial hücreleri perisitlerden ve astrosit terminal ayaklardan ayırır. Bazal membran KBB'nin bariyer işlevine aracılık etmese de KBB için oldukça önemlidir. Bazal membranın zarar görmesi, endotelial sıkı bağlantı proteinlerinin (tight junctions) bozulmasına ve devamında KBB'nin hasarına neden olur (10).

Kan Beyin Bariyerindeki Taşıma Yolları

Çeşitli maddelerin dolaşım sisteminden beyne geçiş moleküllerin büyüklüğüne, lipitte çözünürlüğüne, taşıyıcılara bağlanma yeteneğine, elektrik yüküne bağlı olarak değişir. Oksijen (O₂) ve karbondioksit (CO₂) gibi küçük hidrofobik moleküller transselüler lipofilik difüzyon yolunu izleyerek plazma membranları boyunca serbestçe taşınır. Glikoz, aminoasit ve küçük ara metabolitler spesifik taşıma proteinlerinin aracılık ettiği kolaylaştırılmış taşıma ile beyin dokusuna girerken; insülin, transferrin, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve diğer plazma proteinleri KBB'de reseptör aracılı transitoz ya da adsorptif transitoz yoluyla taşınır (2).

Kan Beyin Bariyeri ve İnflamasyon

Kan beyin bariyeri her ne kadar "bariyer" olarak adlandırılrsa da hücreler ve çeşitli maddeler çift yönlü olarak değiştirilebilir, KBB yukarıda bahsedilen süreçlerin çoğunlukla kontrol edildiği ara yüzü temsil etmektedir (18). Kesin bir dille "bariyer" olarak adlandırılmamasının iki nedeni vardır. İlki, beyinler düzeyde gelişim gösterdiğinden kendisine besin öğeleri sağlaması ve metabolizma sonucu açığa çıkan toksik yan ürünlerin temizlenmesi için vücudun geri kalanına bağımlıdır. Örnek vermek gerekirse beyin glukoneogenez kapasitesi sınırlıdır ve glukoz kaynağı, insülin bağımsız glukoz taşıyıcısı GLUT-1 aracılığıyla vasküler KBB boyunca taşınmasına büyük ölçüde bağlıdır. İkinci neden sistemik inflamasyon sırasında, hayatta kalmak için 'hastalık davranışı' olarak adlandırılan bir dizi beyin tepkisinin meydana gelmesidir. Bu tepkiler bireye hastalık esnasında enfeksiyonla savaşma yeteneği kazandıran, bireyi bir bütün olarak koruyan koordineli fizyolojik ve davranışsal değişikliklerdir (10). İnflamasyon KBB'de değişikliklere neden olabilir. Kan beyin bariyerinde gerçekleşen değişimler merkezi sinir sistemini korumada fayda sağlayabilir ya da hastalığa neden olabilir. Ayrıca nörolojik hastalıklarda KBB, sistemik inflamasyona karşı daha savunmasız hale gelebilir (19).

Nöronların işlevlerini sağlıklı bir şekilde gerçekleştirebilmesi için oldukça özelleşmiş bir ortama ihtiyacı vardır. Beyin bu nedenle oldukça hassas bir organdır. İnterstisyel sıvı, beyin ve parankimal hücreleri çevrelerken, beyin omurilik sıvısı merkezi sinir sistemi içindeki ve çevresindeki daha büyük boşlukları doldurur. Bu sıvıların bileşiminin ve hacminin düzenlenmesi, beyin interstisyel sıvısının iyonik homeostazi nöronal hücrelerin etkin bir şekilde çalışması için önemlidir (20). Nöronal hasarın meydana gelmesi durumunda rejenerasyon yavaş ve kısıtlı olduğundan yerinde akut inflamatuvar yanıtları önlemek için merkezi sinir sistemine lökosit girişi regüle edilir. Diğer yandan düşük düzeyde T hücreleri immüno-kontrolü, belirti göstermeyen (latent virüs) virüslerin minimum inflamatuvar süreçlerle kontrol altında tutulmasına olanak sağlar (21, 22). İnflamasyon sırasında sistemik fizyolojik parametrelerde ve dolaşımdaki araçlarda KBB'yi etkileme potansiyeli olan değişiklikler Tablo 1'de gösterilmiştir (22).

Tablo 1. KBB'yi Etkileme Potansiyeli Olan Değişiklikler

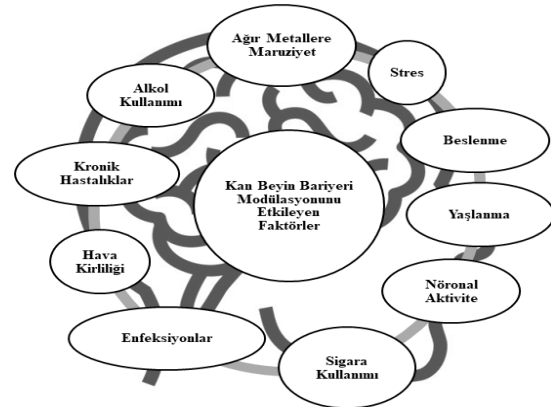
Sistemik fizyolojik parametreler	Bağışıklık hücreleri	Proinflamatuvar maddeler
Serebral kan akışının azalması ile hipotansiyon	Doğal öldürücü hücreler (natural killers)	Patojenle ilişkili model moleküller (LPS, viral nükleik asitler)
Serebral otoregülasyon kaybı	Nötrofiller	Sitokinler (örneğin TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ) High Mobility Group Box-1 (HMGB-1) (inflamasyonun geç mediatörü)
Hipoksi	Monositler	Siklofilin A
	Lenfositler	Sifingosin
		Kompleman bileşenler
		Kinin-bradikinin
		Prostaglandinler
		Serotonin
		Histamin
		Araşidonik asit metabolizması

Kan Beyin Bariyeri ve Nöroinflamasyon

Nöroinflamasyon, beyinde gerçekleşen hasarı takiben mikroglia, astrosit, diğer merkezi sinir sistemi hücreleri ve periferik bağışıklık sistemini içeren koordine bir yanıttır. Nöroinflamasyon hem protektif hem de nöropatolojik süreç önemli bir bileşendir. Bu süreçte değişen beyin homeostazına yanıt olarak reaktif merkezi sinir sistemi bileşenleri aktive edilir. Sitokinler, kemokinler, reaktif oksijen türleri, ikincil mesajcılar salınır. Nöroinflamatuvar süreçte mikroglia, astrositler, nötrofiller, mast hücreleri, T hücreleri, nöronlar ve nöronlardan salınan mediatörler aracılık eder (23). Nöroinflamatuvar yanıtların immün, fizyolojik, biyokimyasal, psikolojik sonuçları mevcuttur. Nöroinflamasyonun derecesi birincil uyarının ve hasarın bağlamına, süresine, seyrine bağlı olarak değişir. İnflamasyon bağışıklık hücrelerinin aktive edilmesine, ödeme, doku hasarına, şiddetlenmesi durumunda da hücre ölümüne neden olabilir. Kısa süreli ve kontrollü inflamatuvar yanıtlar konak hücrelerin sonraki süreçte yeniden düzenlemesi ve hastalık davranışının oluşturulması için faydalıdır. Bu noktada IL-1 ve IL-4'ün hafıza ve öğrenme üzerinde koruyucu rolü vardır (24). Travmatik beyin hasarını takiben, IL-4 güdümlü makrofaj repolarizasyonu iyileşmeyi ve aksonal yeniden büyümeyi teşvik eder. Öte yandan kronik, kontrolsüz inflamasyon IL-1 ve TNF gibi sitokinlerin, reaktif oksijen türlerinin ve diğer inflamatuvar araçların artan üretimi ile karakterizedir. Bu belirteçler merkezi sinir sistemi hasarını takiben oldukça belirgindir, hasarın olduğu bölgeye yoğun bir periferik makrofaj ve nötrofil göçü mevcuttur. Ayrıca, yaşlanmayla da birlikte IL-1 ve IL-6 ile yönlendirilen düşük seviyeli, kronik bir inflamasyon mevcuttur. Şiddetli kronik inflamasyon sinir sistemine verdiği hasarla nörodejeneratif hastalıklara neden olur (25). İnflamatuvar yanıtla birlikte artan endotel hücre hasarı ve KBB geçirgenliği beyin hasarı, iskemik inme, multiple skleroz (MS), epilepsi, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, major depresyon, duyu durum bozuklukları, psikoz, otizm spektrum bozukluğu, kronik uyku bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir (26).

1.2. Kan Beyin Bariyeri Modülasyonunu Etkileyen Faktörler

Çevresel stres kaynakları KBB'yi doğrudan veya dolaylı yoldan hedef alarak nörolojik hastalıklara neden olabilir. Nöral hücreleri destekleyen hücreler nöral plastisite, nörogelişim ve glifatik atık temizlemedeki temel homeostatik rolleri gerçekleştirmektedir. Çevresel etkenler, bu hücrelerin işleyişini zayıflatarak KBB'nin bozulmasına sebebiyet vermektedir (Şekil 2) (27).



Şekil 2. Kan Beyin Bariyeri Modülasyonunu Etkileyen Faktörler (27)

Hava Kirliliği

Hava kirliliği partikül madde (PM), gazlar (karbon monoksit, nitrojen dioksit vb.) ve organik kimyasal bileşiklerin dahil olduğu çeşitli partiküllerin bir kombinasyonudur (28). Hava kirliliğine uzun süreli maruziyet, başta solunum sistemi ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere çeşitli sağlık problemleri, reaktif oksijen türlerinde artış ve nöroinflamasyonla ilişkilendirilmektedir. Çevresel toksin olarak hava kirliliği nörodejeneratif hastalıkların oluşumu için risk yaratmaktadır (29). Hava kirliliğinin birincil önemli hedefi merkezi sinir sistemidir. Kan beyin bariyerinin bozulması hipoksi ve reoksijenasyon ile ilişkilidir. Hipoksi ve reoksijenasyonda artış ile birlikte KBB geçirgenliğinde artış olur. Bu durum nörotoksik maddelerin beyne sızmasına ve vazojenik ödeme neden olur (30). Kan beyin bariyerindeki hasar yaş, metabolik bozukluklar, genetik yatkınlık gibi içsel faktörlerle tetiklenebilir, hava kirliliğine maruziyet gibi dışsal faktörlerle de bu süreç hızlanabilir. Partikül madde (PM_{2.5}), glial ve mikroglial aktiviteyi stimüle ederek nöroinflamasyona, artan hücre içi reaktif oksijen türlerinin üretimine nöronal apoptoza ve nihayetinde KBB'nin bozulmasına neden olabilir. Partikül madde içeren havaya uzun süreli maruziyet amiloid birikimine, nörofibriler yumak ve plak oluşumuna neden olabilir (31). Hava kirliliğinin bileşenlerinden ultra ince parçacıklar (UFPS), nörotoksin olarak işlev görmesi, inflamasyonu tetiklemesi ve direkt beyne ulaşabilmesi nedeniyle özellikle tehlikelidir, miyelin kılıfları zayıflatarak KBB'nin bütünlüğünün bozulmasına nörovasküler üniteyi oluşturan hücrelerin işlevini yitirmesine neden olabilir (32, 33). Yapılan hayvan çalışmalarında solunan nanopartiküllerin bir kısmının, nazal epitelde ya da alveolar epitelde biriktiğinde sistemik dolaşıma girdiğini ve nihayetinde KBB'yi geçtiğini göstermiştir. Partikül translokasyon hızı partikül boyutuna ve yüzey özelliklerine bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle yavaştır, eliminasyon oranları da düşüktür bu nedenle partiküller uzun süreli maruziyetlerde zamanla beyinde birikebilir (34, 35).

Alkol Kullanımı

Kronik, aşırı alkol tüketimi beyin hasarına, beyaz cevher kaybına, beyin hacminin azalmasına ve KBB ilişkili nöronal kayıplara neden olur (36). Alkolün nörodejeneratif hastalıklara neden olma mekanizması tam olarak aydınlatılamasa da kronik ve aşırı etanol tüketimi reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak nöral hücrelerde oksidatif hasara neden olduğu düşünülmektedir (37).

Sigara Kullanımı

Sigara dumanı nikotin ve reaktif oksijen türleri dahil olmak üzere 4000'den fazla kimyasal madde içerir. Bu oksidan maddeler, inflamatuvar bağışıklık tepkisinin bir parçası olarak akciğerdeki inflamatuvar hücreler tarafından ikincil reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olur (38,39). Nikotinik asetil kolin reseptör agonisti olarak işlev gören nikotin, KBB endotel hücrelerinin fizyolojisini doğrudan etkilemektedir. Yüksek lipofilikliği sayesinde inhalasyondan 10-20 sn sonra KBB'den hızlı bir şekilde geçebilir. Kronik nikotin maruziyeti beyin mikrodamarlarında ATP'ye bağımlı iyon taşıyıcıları azaltmakta, tigh junction proteinlerinin yapısını bozmakta, KBB mikroçevresinde iyonik bir dengesizliğe neden olmaktadır (40). Nikotin kaynaklı KBB hasarında beyin homeostazını etkileyen ZO-1 ekspresyonu azalır, klaudin-3 ve ZO-1 gibi sıkı bağlantı (tigh junction) proteinlerinin dağılımı bozulur (41). Sigara kullanımı kaynaklı KBB hasarının nikotine maruz kalma süresi ve miktarıyla da ilişkili olduğu bildirilmektedir (42).

Stres

Stres, nörodejeneratif hastalıklar ve zihinsel bozukluklarla ilişkili çeşitli patofizyolojik süreçlerde önemli rol oynar (43). Strese kronik maruziyet hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı (HPA) ve renin anjiyotensin sisteminin (RAS) eş zamanlı aktivasyonuna neden olmaktadır. Literatürde stresin serebral fonksiyonlar üzerine etkisine dair veriler olsa da KBB bağlamında çalışmalar sınırlıdır (44). Yapılan çalışmalarda stresin KBB üzerine etkisinin sıkı bağlantı proteinleri (tigh junctions) ve adherens bağlantıları üzerinden olduğu gösterilmiştir. Bu proteinlerin stres kaynaklı aşağı yönlü regülasyonu (down regülasyon) KBB geçirgenliğinin artmasına neden olur (45, 46). Stresle ilişkili hastalıklarda KBB geçirgenliğinde artışa neden olan mekanizmaları anlamak hastalıkların etyopatogenezine dair ipuçları ve bu bozukluklar için potansiyel terapötik hedefler sağlayabilir (47).

Ağır Metaller

Nörotoksisite, sinir sisteminde bozulma yaratan kimyasalların doğrudan ya da dolaylı etkisini ifade eder. Ağır metaller beyinde birikir, nöronların işlevleri için gerekli olan temel metalloproteinlere dahil edilir. Maruziyet ve birikim arttıkça komplikasyonlarla karşılaşılabilme olasılığı artar. Akut toksisite çoğunlukla telafi edilebilse de az miktarda kronik maruziyet beyin hasarına neden olabilir. Bu etki maruziyetin ardından yıllar sonra görülebilir (48). Kurşun (Pb), arsenik (As), kadmium (Cd) ve civa (Hg) gibi ağır metaller en nörotoksik kimyasal ajanlardır. Bazıları nöral işlevleri bozarken, diğerleri ise yetişkin sinir sisteminde hasara neden olur. Ağır metaller, nöron kaybına, nöronal aksonun dejenerasyonuna, aksonu çevreleyen glial hücrelerin kaybına neden olarak morfolojik değişiklikler yaratır (49). Kronik ağır metal toksisitesi otizm, psikoz, mental retardasyon, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, serebral palsy gibi rahatsızlıklara neden olabilir (50). Ağır metaller toksik etkilerini reaktif oksijen türlerinin oluşumu, antioksidan kapasitenin azalması, mikro besin öğeleri ve makro moleküller yoluyla gerçekleştirebilir (51). Kurşun, kalsiyum iyonlarının yerine geçebilme yeteneğiyle KBB'den geçebilir; prefrontal serebral korteks, hipokampus ve serebellum gibi beyin bölümlerinde nörolojik bozukluklara neden olabilir (52). Kadmiuma çevresel kirleticilerle veya mesleki olarak maruz kalınabilir. Vücuttan düşük atım hızı nedeniyle biyolojik yarı ömrü uzundur. Bu nedenle uzun süreli maruziyet hem periferik hem de merkezi sinir sistemi üzerinde toksik etkiye neden olabilir. Nazal veya olfaktör yoldan alınıp periferik veya santral sinir sistemi nöronlarına girebilir, KBB geçirgenliğini artırabilir, hücresel işlev bozukluğuna ve beyin ödemeine neden olabilir (53). Cıvaya maruziyet otizm spektrum bozukluklarına benzer bağışıklık, nörolojik, motor ve davranış bozukluklarına neden olabilir. Hücredeki antioksidan sistemi etkileyerek membran bütünlüğünün kaybına, hücresel nekroza sebebiyet verebilir. İnsanların özellikle kontamine olmuş balıklardan ve deniz ürünlerinden aldığı metil civa gibi organik formları merkezi sinir sisteminde yüksek seviyelere ulaşabilir. Kan dolaşımına girdiğinde sülfidril gruplarına yapışır ve tüm vücutta birikir. Metil civa L tipi nötr aminoasit taşıma sistemi (LAT) yoluyla KBB boyunca taşınabilir ya da birikmiş metil civa (MeHg) demetilasyona uğrayarak normalde KBB'ye nüfuz edemeyen inorganik cıvaya dönüşür böylelikle beyinde hapsolür (54, 55). Bir diğer mekanizma da MeHg'nin glutatyon ile bir kompleks oluşturarak transfer edilmesi ve GSH- taşıyıcılarının bu süreçte kullanılmasıdır (56).

Arsenik ise yağlı balıklar, kabuklu deniz ürünleri, algler yoluyla, endüstriyel kirliliğin artması nedeniyle kontamine yeraltı suları ile vücuda alınabilir (57). Arsenik maruziyeti insanlarda hafıza bozukluğu, Guillain-Barre benzeri nöropati, ensefalopati, periferik nöropati gibi çeşitli komplikasyonlarla ilişkilendirilmektedir (51, 58, 59).

Viral Enfeksiyonlar

Sistemik veya lokal enfeksiyonlar tarafından indüklenen inflamatuvar ya da bağışıklık yanıtı KBB'de yarattığı hasar ile ikinci beyin hasarına neden olabilir. Merkezi sinir sistemine erişimde nöral ağı, akson transportunu kullanabilir, ya da kan dolaşımı yoluyla merkezi sinir sistemini işgal edebilir. Nöral hücreleri enfekte edebilen nörotropik virüsler, Herpesviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Picornaviridae, Retroviridae gibi çeşitli virüs ailelerinden alınabilir. HIV ve HTLV-1 gibi nörolojik semptomlarla bağlantılı iki retrovirüs KBB'yi geçebilir ve KBB bütünlüğünü değiştirebilir. Retroviral enfeksiyon sırasında meydana gelen KBB değişiklikleri sıklıkla viral kaynaklı proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması ve viral proteinlerin doğrudan etkisinin kombinasyonu ile ilişkilidir (60). Kan beyin bariyerinin bozunmasında bir diğer mekanizma da enfekte lökositlerin bir "Truva atı" mekanizmasıyla KBB boyunca geçişidir (61). Batı Nil virüsü, Zika virüsü gibi arbovirüslerin konakçı hücrenin viral faktöre verdiği yanıt nedeniyle KBB'de hasar meydana getirdiği gösterilmiştir. Bu virüslerin beyin mikrovasküler endotel hücrelerinde çoğaldığı ve KBB bozulmasına yol açan sıkı kavşak proteinlerinin downregülasyonuna ve bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir (62-64). Covid-19 ile enfekte hastanın ölüm sonrası frontal lob dokusundaki beyin mikrovasküler endotel hücrelerinde SARS-CoV-2 varlığı tespit edilmiştir (65). SARS-CoV-2'de de diğer coronavirüsler gibi KBB'yi geçmektedir. Virüs doğrudan hücre stresine neden olur ve apoptozu indükler. Ayrıca, SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda sitokin fırtınası söz konusudur. Hastalarda TNF- α , IFN- γ , interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1RA), IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10 seviyelerinde artış görülmektedir. Tüm bu inflamatuvar moleküllerin anormal üretimi KBB'nin bozulmasında önemli bir faktördür (66). Kan beyin bariyerinin korunma mekanizmaları ve bunun aşılmasına dair araştırmalar halen sürmektedir. Bulaşıcı organizmaların bariyere nasıl nüfuz ettiğine ve nasıl zarar verdiğine ilişkin araştırmalar, bariyerin oluşumu ve homeostazın anlaşılmasına fayda sağlayacaktır (67).

Kan Beyin Bariyeri ve Kronik Hastalıklar İlişkisi

Kan beyin bariyerindeki oksidatif strese inflamasyon ve /veya nöroinflamasyon eşlik etmektedir. Oksidatif stres inflamasyonun hem nedeni hem de bir sonucudur. Diyabet, hipertansiyon, kanser gibi çeşitli hastalıklar KBB'de oksidatif strese neden olabilir. Diyabette KBB hasarı çalışmalarda gösterilmiştir (68,69,70). Diyabette aşırı glikoliz nedeniyle oksidatif streste artış önce perisit kaybına ardından KBB bütünlüğünün bozulmasına yol açmaktadır. Pürinik asidin bir türevi olan metilglioksal ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) oluşturmak için diğer moleküllerle etkileşime girebilen oldukça reaktif sitotoksik bir bileşiktir. Hiperglisemide artan metilglioksal, sıkı kavşak proteinleri ile etkileşime girerek KBB hasarına neden olabilir. Kan beyin bariyerinde oksidatif stresi yönetmek için öncelikle hiperglisemi kontrol altına alınmalıdır (71, 72).

Hipertansiyonun patogenezi kardiyovasküler sistem disfonksiyonuna dayansa da, otonom sinir sistemi ve

renin-anjiyotensin sistemi de hastalığa neden olabilir. Hipertansiyonun oluşumunda hem periferdeki hem de beyindeki renin anjiyotensin sistemi yer alır. Anjiyotensin II güçlü bir vazoaaktif peptittir, kan basıncını yükseltir ve sempatik aktivasyonu artırır. Anjiyotensin II oksidatif stresi ve inflamasyonu indükler (73). Hipertansiyonda artan anjiyotensin II, KBB geçirgenliğini artırır (74). Yapılan bir hayvan çalışmasında, hipertansiyona yanıt olarak klaudivin proteinlerin ekspresyonunun azalmasının beyin mikrovasküler geçirgenliğini olumsuz etkilediği, hipertansiyonun beyin antioksidan savunma sistemini olumsuz yönde etkileyerek oksidatif streste artış nedeniyle KBB hasarına neden olduğu gösterilmiştir (75).

Kan Beyin Bariyeri Yaşlanma Alzheimer Hastalığı İlişkisi

Kan beyin bariyeri hasarı yaşlanmanın erken dönemlerinde meydana gelen değişimlerden biridir. Bu durum artan yaşla birlikte bilişsel bozulmaya neden olabilir (76). Kan beyin bariyeri yıkımının Alzheimer hastalığının erken klinik evreleri de dahil olmak üzere bilişsel bozukluğun erken belirteci olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca Alzheimer için ana duyarlılık geni olan apolipoproteinin E4 varyantı (APOE4), KBB'nin yapısının ve fonksiyonlarının düzenlenmesinde büyük öneme sahiptir. APOE4 yaşlanmayla birlikte KBB'de meydana gelen yapısal ve fonksiyonel bozulmalarla ilişkilendirilmekte, KBB'nin hızla hasar görmesine ve KBB'nin bütünlüğünü koruyan perisitlerin dejenerasyonuna yol açmaktadır (77). Ayrıca perisitlerin oksidatif strese oldukça duyarlı olduğu da bilinmektedir. Bu nedenle KBB'nin bütünlüğünün bozulmasının perisit kaybından ileri geldiği öne sürülmektedir. (78). Perisit kaybının bilişsel kayıbdan çok daha önce meydana geldiği kanıtlanmıştır (79). Nörovasküler ünitenin diğer bileşenlerinden olan bazal membran ve glikokaliks de yaşlanmayla birlikte değişime uğradığı bildirilmektedir. Öte yandan Alzheimer hastalığı da kan beyin bariyerinde hasara neden olabilir. Alzheimer hastalığı patolojisiyle ilişkili amiloid beta ($A\beta$) protein kümelerinin ve hiperfosforile tau proteinlerinin birikimi de KBB'de oksidatif stresi indüklemekte ve bu durum da sıkı bağlantı proteinlerinin (tight junction) ekspresyonunda azalmaya neden olmaktadır (80).

Bağırsak Mikrobiyotası ve Kan Beyin Bariyeri

Bağırsak mikrobiyotası, intestinal gelişim, endotel bariyer bütünlüğü ve fonksiyonu, metabolizmanın işleyişi, immün sistem ve santral sinir sistemi için vücutta önemli işlevlere sahiptir. Bağırsak mikrobiyotası beyin üzerine etkilerini sinaptogenez, nörotransmitterlerin ve nörotropik faktörlerin düzenlenmesi yoluyla gösterir (81). Literatürde bağırsak mikrobiyotasının KBB bütünlüğünün potansiyel bir düzenleyicisi olabileceği bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada normal bağırsak mikrobiyotasından yoksun germ free farelerde KBB geçirgenliğinin arttığı gösterilmiştir (82). Hoyle ve ark. (83) çalışmasında ise kolin ve karnitin mikrobiyal metabolizması yoluyla üretilen trimetilaminin N-oksitin (TMAO) KBB bütünlüğünü desteklediği, TMAO öncüsü trimetilaminin (TMA) ise sıkı bağlantı proteinlerine (tight junctions) zarar verip KBB fonksiyonunu bozduğu gösterilmiştir. Çalışmada ayrıca uzun süreli TMAO 'ya maruziyetin beyni inflamatuvar hasardan koruduğu, beyin damarları, mikroglial aktivite ve astrosit fonksiyonu, biliş üzerinde koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bağırsak florası-KBB üzerine yürütülen araştırmalar henüz emekleme aşamasındadır. Nörodejeneratif hastalıklarda mikrobiyota temelli bir tedaviyi önerilebilir çünkü daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

1.3. Beslenmenin Kan Beyin Bariyeri Üzerine Etkisi

Diyet beyin sağlığını ve zihinsel işlevi değiştirme potansiyeline sahiptir. Tüketilen besinlerin bileşimi, çeşitliliği ve miktarı beyin sağlığını etkilemektedir. Tek bir besin veya besin ögesinden ziyade sağlıklı ve çeşitli besin ve besin öğelerinin beyin sağlığı için anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (84). Merkezi sinir sisteminin işlevini sağlıklı bir şekilde gerçekleştirebilmesi için yeterli beslenme desteğinin sağlanması önemlidir. Merkezi sinir sisteminde esansiyel besin öğelerinin seviyelerinin korunması için de KBB boyunca düzgün bir şekilde taşınması gerekir. Glikoz, yağ asitleri, aminoasitler reseptör aracılı transitoz yoluyla ya da taşıyıcı aracılı taşıma yoluyla kandan KBB'ye geçerek beyne taşınır. Niasin, pridoksin, inositol, folat, askorbik asit KBB boyunca aktif olarak taşınır ve vücuttaki diğer dokulara kıyasla beyinde daha yüksek konsantrasyonlarda tutulur. Bu besin öğeleri vücutta yeterli seviyelerde bulunmasına rağmen KBB boyunca taşınmasında oluşabilecek herhangi bir problem beyinde beslenme yetersizliklerine yol açabilir (85). Askorbik asit ve folat; Na^+ , Cl^- ve HCO_3^- gibi bazı iyonlar beyine koroid pleksus yoluyla ulaşır ve beyin omurilik sıvısından bu besin öğelerinin hücre dışı sıvıya yavaşça yayıldığı bir rezervuar oluşturur. Böylelikle merkezi sinir sistemindeki iyon konsantrasyonları vücut konsantrasyonlarının tükenmesine karşı dirençli hale gelir (86).

Hem malnutrisyon hem de obezite sistemik inflamasyon ile ilişkilidir. İnflamasyonda artış KBB'de bozulma yaratarak mikrobiyota ve epigenetik değişikliklerle birlikte merkezi sinir sisteminde işlev bozukluğuna yol açabilir (87,88). Malnutrisyon durumunda artan okside LDL de beyin hücrelerinde apoptozu indükleyebilir (89). Kan beyin bariyeri ve beslenme ilişkili mekanizmaları anlamak adına yapılan çalışmalar incelendiğinde günümüzdeki verilerin daha çok hayvan çalışmaları ile elde edildiği görülmektedir. Smith ve ark. (90) çalışmasında protein enerji malnutrisyonunun (PEM) atipik akut faz yanıtına neden olduğu, nöroinflamatuvar süreci şiddetlendirdiği ve hipokampüste nöroplastisiteyi inhibe ettiği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise hem proteinden ve yağdan yetersiz beslenen farelerde (%82 karbonhidrat, %6 protein, %2 yağ) hem de yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde (%21 karbonhidrat, %18 protein, %60 yağ) KBB geçirgenliğinde, oksidatif strese, nöroinflamasyonda artış, claudin-5 ekspresyonunda azalma, S100 β seviyesinde artış gözlemlenmiştir (91). Nerurkar ve ark. (92) çalışmasında yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde Sirt1 protein düzeyinde azalma oksidatif strese artış, eş zamanlı FoxO3a, NF-B1 ve IL-16 mRNA ekspresyonu gözlemlenmiştir. Yüksek yağlı diyet glial hücreleri aktive ederek proinflamatuvar sitokinleri IL-16 ve IL-22'yi artırmıştır. Chang ve ark. (93) çalışmasında fareler 8 hafta süresince yüksek yağlı diyetle (%20.1 doymuş yağ), %18.3 protein, %51.2 karbonhidrat beslenmiş, yüksek yağlı diyetle maruziyet sonucu farelerin serum kolesterol ve LDL düzeylerinin arttığı, deney öncesi Evans mavi boyası KBB'den geçmezken, yüksek yağlı diyet sonrası Evans mavi boyasının KBB'den geçtiği ve beyin dokularında gözlemlendiği belirtilmiştir. Yüksek enerjili diyet alımının KBB üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, sıçanların 90 gün boyunca yüksek enerjili diyet alımının (4.5 kcal/g; %40 yağ içerikli) kontrol diyetine (3 kcal/g) kıyasla koroid pleksus ve KBB'de sıkı bağlantı proteinlerinin özellikle claudin-5 ve claudin-12'nin mRNA ekspresyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (94).

Yüksek proteinli bir diyetin KBB bütünlüğü üzerinde etkisini inceleyen bir çalışmada kazein veya soya proteini ile zenginleştirilmiş diyetlerin KBB geçirgenliği üzerine etkileri araştırılmıştır. 12 hafta boyunca yüksek kazein diyeti tüketen farelerde KBB bütünlüğü önemli miktarda bozulmuş, yüksek soya proteini diyeti ile beslenen farelerde hiçbir KBB disfonksiyonu belirtisi gözlenmemiştir. Yüksek kazein diyeti ile beslenen farelerde kontrol farelerine kıyasla glial fibril asidik proteinin (GFAP) kortikal ekspresyonu daha yüksek bulunmuştur. Glial fibril asidik protein (GFAP) kortikal ekspresyonunun artışının astrosit aktivitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Kazein açısından zengin, soya proteini içermeyen bir diyet artan plazma homosistein ile KBB geçirgenliğinde artışa neden olmuştur (95). Bir hafta boyunca yüksek yağlı yüksek şekerli beslenen (doymuş yağ ve %30 şekerli su) farelerde TJ proteinleri ZO-1, claudin-5 ve okcludin ekspresyonu incelenmiştir. Müdahale farelerde vücut yağında artışa neden olurken, KBB geçirgenliğini etkilememiştir. Yazarlar yüksek yağ ve şeker içerikli diyetin KBB'de değişikliğe neden olması için bu diyetle maruziyetin daha uzun süre olması gerektiği yorumunda bulunmuştur (96). Sonuç olarak diyet kompozisyonundaki olumsuz değişimler hem periferik hem de merkezi sinir sisteminde inflamatuvar yanıtı neden olarak nöronal işlev bozukluğuna neden olabilir ve bu durumun uzun sürmesi halinde nörodejeneratif hastalıklara neden olabilir (97).

Ketojenik Diyet ve Kan Beyin Bariyeri İlişkisi

Ketojenik diyet epilepsi, Parkinson hastalığı, otizm gibi çok çeşitli nörolojik bozukluklar için etkili bir terapötik seçenek olarak önerilmiştir. Ketojenik diyetle glikoz sınırlı miktarda alınırken, yağ asitleri zorunlu bir enerji kaynağı haline gelir fakat yağ asitleri KBB'deki sıkı bağlantı proteinleri (tight junction) nedeniyle KBB'yi kolaylıkla geçemez (98). Glikoz yokluğunda beyin temel enerji kaynağı keton cisimcikleridir. Keton cisimcikleri beyne basit difüzyon veya monokarboksilat taşıyıcıların (MCT) aracılık ettiği kolaylaştırılmış difüzyon ile alınır. Koroid pleksus ve KBB hücrelerinde, glia ve nöronların plazma membranında eksprese edilen MCT'ler, mitokondriyal matrikste ketonları oksitleyerek, trikarboksilik asit veya Krebs döngüsüne giren asetil-CoA'yı serbest bırakır. Beyin hücreleri enerji gereksinmesini karşılamak için KBB'yi geçen keton cisimciklerini alır. Epilepsi ve GLUT1 eksikliği gibi patolojik durumlarda KBB'de glikoz taşınması yetersizdir (85). Ketojenik diyet, A β taşıyıcı P-gp'nin protein ekspresyonunu ve taşıma aktivitesini artırarak, ventromedial hipotalamusta serebral kan akışını artırarak ve artan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) protein ekspresyonları ile mTOR sinyalini azaltarak KBB fonksiyonunu güçlendirmiştir (99). Leino ve ark. (100) çalışmasında 6 hafta ketojenik diyet alan (%91 yağ, %9 protein) sıçanların beyin endotel hücrelerinde ve nöropilde (akson, dentrit ve sinapsların meydana getirdiği ağ sistemi) MCT1'in kontrol grubuna göre arttığı gösterilmiştir. Ayrıca ketojenik diyet alan farelerin 4 haftada başlangıca göre 8 kat daha fazla MCT1 ekspresyonuna sahip olduğu bulunmuştur. Versel ve ark. (101) keton cisimciklerinin KBB'ye A β taşıyıcısı üzerine etkilerini araştırın in vitro çalışmalarında keton cisimciklerinin KBB bütünlüğünü etkilemediği ve beyin endotel hücrelerinde hasar oluşturmadığı ve endotel hücrelerde MCT1 ve GLUT1 protein seviyelerinde artış sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, keton cisimciklerinin beyinden kana A β klirensini desteklediği belirtilmiştir. Ketojenik diyetin bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek nörovasküler fonksiyonları geliştirebileceği düşünülse

de bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitliliği azaltılabileceği ve pro-inflamatuar bakteri miktarında artışa neden olabileceği bilinmelidir (102). Kan beyin bariyeri hasarının gerçekleştiği hastalıklarda ketojenik diyetin olası faydalarını gösterebilmek için keton cisimciklerinin KBB boyunca taşınma ve diyetin KBB üzerindeki etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına ihtiyaç vardır.

Antioksidan Bileşenler

Nörolojik hastalıklara özgü proteinleri hedeflediği gösterilen stilbenler, flavanoidler, lignanlar, fenolik asit, kurkumin, salvianolik asit gibi polifenoller ve şeker alkoller, karatenoidler, saponinler, vitaminler gibi fenolik olmayan doğal bileşikler mevcuttur (103). Flavanoidler beyin endotel hücrelerini inflamasyona, reaktif oksijen ve nitrojen türlerine karşı korumaktadır (104). Flavanoidlerin metabolizması, sistemik dolaşıma girişi, etkileri hakkında edinilen bilgilerle flavanoidlerin nöroprotektif özellik gösterildiği bilinmesine rağmen flavanoidlerin ve metabolitlerinin merkezi sinir sistemine girişte KBB'yi oluşturan beyin endotel hücreleri ile etkileşimi konusunda kanıtlar yeterli değildir (105). Polifenollerle yapılan bir in vivo çalışmada ilk kez çayda ve şarapta bulunan epigallokateşingallatin oral olarak alındıktan sonra beyin içine nüfuz ettiği fare modelinde bildirilmiştir (106). Ardından gelen çalışmalarda naringenin, hesperedinin, epikateşinlerin de aynı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (107-109).

Flavanoidlerin KBB'yi geçişi birincil olarak transselüler difüzyon ile gerçekleşir. Flavanoidlerin yükü ve lipofilikliği de KBB' den geçişi etkilemektedir. Flavanoidlerin KBB geçirgenliğini doğrudan etkileme mekanizması henüz bilinmese de flavanoidler beyinde hücre sel tutulumuna sahiptir. Bazı flavanoidler KBB'ye nüfuz edebilirken bazılarının girişi endotel hücrelerdeki akış taşıyıcı sistemlerle sınırlı kalmaktadır. Bir flavanoidin kanda bulunmasının beyinde de bulunması gerektiği anlamına gelmediği bilinmelidir. Ayrıca interstisyel akış beyin farklı bölgelerinde farklı dirençle karşılaştığı için flavanoidlerin KBB'ye girişi, nöronlara girişi ile her zaman eşit değildir. Bu nedenle, KBB'de flavanoidlerin etkileyebilme ihtimali en yüksek olan bölgesi, en az direnç ile karşılaştığı beyin bölgesidir (109).

Kan beyin bariyeri ve beyin oksidatif stresten hasar görebilir. Antioksidan tedavi oksidatif stresi minimize etmede ya da önlemede çözüm olarak düşünülebilir. Diyet antioksidanlarından Hüperzin A (110), α-lipoik asit (111), resveratrol (112), kurkumin (113), epigallokateşin-3-gallat (114), kuarsetin (115), C ve E vitaminlerinin (116), fenolik asitlerin (117) oksidatif strese karşı faydaları olduğu in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Hüperzin A, α-lipoik asit, resveratrol ve kuarsetinin kan beyin bariyerini geçebildiği in vitro çalışmalarda gösterilse de, bu maddelerle ilgili terapötik uygulamaları sınırlıdır (112, 115, 118). Diyetteki antioksidanların kan-beyin bariyeri üzerindeki etkisi ve oksidatif stresin neden olduğu beyin hasarı ile ilgili veriler sınırlıdır. Diyet antioksidanlarının kan-beyin bariyeri geçirgenliği ve üzerine çalışmalar devam etmektedir (119). Diyet antioksidanlarının nörofarmakokinetik profillerinin daha ayrıntılı incelenmesi, hücre sinyal yollarındaki düzenleyici rollerinin belirlenmesi, nörogenez üzerindeki etkilerinin açığa kavuşturulması ve belirli beyin bölgelerindeki etkilerinin doğrudan mı yoksa dolaylı olarak mı gerçekleştiğinin aydınlatılması gerekmektedir (120).

2. Sonuç ve Öneriler

Yüksek transmembran dirence sahip KBB oldukça sıkı bir şekilde regüle edilmekte olup merkezi sinir sistemini patojenlerden, inflamasyondan, hastalıklardan korumaktadır. Kan beyin bariyerinin geçirgenliği farklı fizyolojik olaylara bağlı olarak değişim göstermektedir. Kan beyin bariyerini modülasyonunu ve hücreler arası etkileşimleri nörovasküler ünite bileşenleri üzerinden gerçekleştiren nöronal faktörlerin yanında; hava kirliliği, ağır metallere maruziyet, sigara, alkol kullanımı, çeşitli enfeksiyonlar, stres, yaşlanma gibi çevresel faktörler ve diyetle ilgili faktörler de mevcuttur. Kan beyin bariyerinin karmaşık fizyolojisini aydınlatmak, çeşitli hastalıklarda nasıl değişim gösterdiğini, değişimin mekanizmalarını ve bu mekanizmalara etki edebilecek faktörleri tedavi amacıyla ele almak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Beslenme büyüme, gelişme ve hastalıklardan korunmak için önemlidir. Günümüzde nörodegeneratif hastalıklar ve beslenme ilişkisi hakkında literatürde çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Beslenme-nöroinflamasyon etkileşiminin KBB bileşenleri, işlevleri ve dolayısıyla başta nörodegeneratif hastalıklar olmak üzere çeşitli hastalıklar üzerindeki etkisi özellikle randomize kontrollü klinik çalışmalar ile araştırmacılar tarafından ele alınmalıdır.

3. Alana Katkı

Çalışmamız KBB geçirgenliğini etkileyen olası çevresel ve diyetle ilgili faktörleri ele almış olup, bu faktörlerin nörovasküler ünite elemanları üzerinden etki mekanizmasını açıklamış ve KBB'nin medikal ve beslenme tedavisi bakımından potansiyel terapötik hedef olarak göze alınması gerektiğini vurgulamıştır. Bu derleme çalışma beyin homeostazi için büyük önem taşıyan KBB'yi, bileşenlerini, işlevlerini, hastalıklardaki rolünü ve kan beyin bariyerini modüle eden faktörleri ele alması bakımından literatüre katkı sağlayacaktır. Besin ve beslenme alışkanlıklarının KBB modülasyonuna etkisinin ele alınması hastalık-diyet etkileşimine yeni bir bakış açısı sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Yazarlık Katkısı

Fikir/Kavram: DD, CA; **Tasarım:** DD; **Denetleme:** DD; **Kaynak ve Fon Sağlama:** Yok; **Malzemeler:** Yok; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Yok; **Analiz/Yorum:** CA, DD; **Literatür Taraması:** CA, DD; **Makale Yazımı:** CA, DD; **Eleştirel İnceleme:** DD.

Kaynaklar

- Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(3):133-150.
- Fu BM. Transport across the blood-brain barrier. *Molecular, cellular, and tissue engineering of the vascular system.* *Adv Exp Med Biol.* 2018:235-259.
- Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back. *Physiol Rev.* 2019;99(1):21-78.
- Sahin A, Yoyen-Ermis D, Caban-Toktas S, et al. Evaluation of brain-targeted chitosan nanoparticles through blood-brain barrier cerebral microvessel endothelial cells. *J Microencapsul.* 2017;34(7):659-666.

5. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back. *Physiol Rev*. 2019;99(1):21-78.
6. Segarra M, Aburto MR, Acker-Palmer A. Blood-Brain Barrier Dynamics to Maintain Brain Homeostasis. *Trends Neurosci*. 2021;44(5):393-405.
7. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back. *Physiol Rev*. 2019;99(1):21-78.
8. Winger RC, Koblinski JE, Kanda T, Ransohoff RM, Muller WA. Rapid remodeling of tight junctions during paracellular diapedesis in a human model of the blood-brain barrier. *J Immunol*. 2014;193(5):2427-2437.
9. Barichello T, Collodel A, Hasbun R, Morales R. An overview of the blood-brain barrier. In: Barichello T, editor. *Blood-brain barrier*. New York: 2019. p.1-8.
10. Bell AH, Miller SL, Castillo-Melendez M, Malhotra A. The neurovascular unit: Effects of brain insults during the perinatal period. *Front Neurosci*. 2020;13:1452.
11. Profaci CP, Munji RN, Pulido RS, Daneman R. The blood-brain barrier in health and disease: Important unanswered questions. *J Exp Med*. 2020;217(4): 20190062.
12. Sun Q, Xu X, Wang T, et al. Neurovascular units and neural-glia networks in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to translation. *Transl Stroke Res*. 2021;12(3):447-460.
13. Curry FE, Adamson RH. Endothelial glycocalyx: permeability barrier and mechanosensor. *Ann Biomed Eng*. 2012;40(4):828-839.
14. Wang Y, Fu AKY, Ip NY. Instructive roles of astrocytes in hippocampal synaptic plasticity: neuronal activity-dependent regulatory mechanisms. *FEBS J* [Preprint]. 2021 [cited 2022 March 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33864430/>
15. Spampinato SF, Bortolotto V, Canonico PL, Sortino MA, Grilli M. Astrocyte-derived paracrine signals: relevance for neurogenic niche regulation and blood-brain barrier integrity. *Front Pharmacol* [Preprint] 2019 Nov [cited 2022 Feb 22] ;10:1346. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2019.01346>.
16. Erdő F, Denes L, Lange E de. Age-associated physiological and pathological changes at the blood-brain barrier: a review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(1):4-24.
17. Thurgur H, Pinteaux E. Microglia in the neurovascular unit: blood-brain barrier-microglia interactions after central nervous system disorders. *Neurosci*. 2019;405:55-67.
18. Galea I, Perry VH. The blood-brain interface: a culture change. *Brain Behav Immun*. 2018;68:11-16.
19. Varatharaj A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain Behav Immun*. 2017;60:1-12.
20. Hladky SB, Barrand MA. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence. *Fluids Barriers CNS*. 2014;11(1):26.
21. Ransohoff RM, Kivisäkk P, Kidd G. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(7):569-581.
22. Galea I. The blood-brain barrier in systemic infection and inflammation. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(11):2489-2501.
23. Young TL, Zychowski KE, Denson JL, Campen MJ. Blood-brain barrier at the interface of air pollution-associated neurotoxicity and neuroinflammation. *Adv Neurotoxicol*. 2019;3:295-337.
24. Segarra M, Aburto MR, Acker-Palmer A. Blood-brain barrier dynamics to maintain brain homeostasis. *Trends Neurosci*. 2021;44(5):393-405.
25. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem*. 2016;139:136-153.
26. Małkiewicz MA, Szarmach A, Sabisz A, Cubafa WJ, Szurawska E, Winkiewski PJ. Blood-brain barrier permeability and physical exercise. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):1-16.
27. Young TL, Zychowski KE, Denson JL, Campen MJ. Blood-brain barrier at the interface of air pollution-associated neurotoxicity and neuroinflammation. In: Aschner M, Costa LG, editors. *Advances in neurotoxicology: role of inflammation in environmental neurotoxicity*. United States; 2019. p. 295-337.
28. Spezzano P. Mapping the susceptibility of UNESCO World Cultural Heritage sites in Europe to ambient (outdoor) air pollution. *Sci Total Environ*. 2021;754:142345.
29. Noorimotlagh Z, Azizi M, Pan H-F, Mami S, Mirzaee SA. Association between air pollution and Multiple Sclerosis: a systematic review. *Environ Res*. 2021;196:110386.
30. Lochhead JJ, McCaffrey G, Quigley CE, et al. Oxidative stress increases blood-brain barrier permeability and induces alterations in occludin during hypoxia-reoxygenation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30(9):1625-1636.
31. Thiankhw K, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. PM2.5 exposure in association with AD-related neuropathology and cognitive outcomes. *Environ Pollut*. 2022;292:118320.
32. Hameed S, Zhao J, Zare RN. Ambient PM particles reach mouse brain, generate ultrastructural hallmarks of neuroinflammation, and stimulate amyloid deposition, tangles, and plaque formation. *Talanta*. 2020;2:100013.
33. Weichenthal S, Olaniyan T, Christidis T, et al. Within-city spatial variations in ambient ultrafine particle concentrations and incident brain tumors in adults. *Epidemiology*. 2020;31(2):177-183.
34. Kreyling WG. Discovery of unique and ENM-specific pathophysiological pathways: Comparison of the translocation of inhaled iridium nanoparticles from nasal epithelium versus alveolar epithelium towards the brain of rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2016;299:41-46.
35. Heusinkveld HJ, Wahle T, Campbell A, et al. Neurodegenerative and neurological disorders by small inhaled particles. *Neurotoxicol*. 2016;56:94-106.
36. Bjork JM, Gilman JM. The effects of acute alcohol administration on the human brain: insights from neuroimaging. *Neuropharmacology*. 2014;84:101-110.
37. Carrino D, Branca JJV, Becatti M, et al. Alcohol-induced blood-brain barrier impairment: an in vitro study. *J Environ Res Public Health*. 2021;18(5).
38. Bernard A, Ku JM, Vlahos R, Miller AA. Cigarette smoke extract exacerbates hyperpermeability of cerebral endothelial cells after oxygen glucose deprivation and reoxygenation. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-10.
39. Austin V, Crack PJ, Bozinovski S, Miller AA, Vlahos R. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? *Clin Sci*. 2016;130(13):1039-1050.
40. Sajja RK, Rahman S, Cucullo L. Drugs of abuse and blood-brain barrier endothelial dysfunction: A focus on the role of oxidative stress. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(3):539-554.
41. Kousik SM, Napier TC, Carvey PM. The effects of psychostimulant drugs on blood brain barrier function and neuroinflammation. *Front Pharmacol*. 2012;3:121.
42. Sajja RK, Rahman S, Cucullo L. Drugs of abuse and blood-brain barrier endothelial dysfunction: A focus on the role of oxidative stress. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(3):539-554.
43. Esposito P, Gheorghe D, Kandere K, et al. Acute stress increases permeability of the blood-brain-barrier through activation of brain mast cells. *Brain Res*. 2001;888(1):117-127.
44. Lee S, Kang B-M, Kim JH, et al. Real-time in vivo two-photon imaging study reveals decreased cerebro-vascular volume and increased

- blood-brain barrier permeability in chronically stressed mice. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-14.
45. Menard C, Pfau ML, Hodes GE, et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci*. 2017;20(12):1752-1760.
46. Keep RF, Jones HC, Drewes LR. Progress in brain barriers and brain fluid research in 2017. *Fluids Barriers CNS*. 2018;15(1):6.
47. Wellcome MO, Mastorakis NE. Stress-induced blood brain barrier disruption: molecular mechanisms and signaling pathways. *Pharmacol Res*. 2020;157:104769.
48. Agnihotri SK, Kesari KK. Mechanistic effect of heavy metals in neurological disorder and brain cancer. In: Kumar Kesari K, editor. *Networking of mutagens in environmental toxicology*. United States; 2019. p. 25-47.
49. Spencer PS, Lein PJ. Neurotoxicity. In: Wexler P, editor. *Encyclopedia of Toxicology*. Oxford; 2014. p. 489-500.
50. Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdiscip Toxicol*. 2014;7(2):60-72.
51. Kumar A, Singh N, Pandey R, Gupta VK, Sharma B. Biochemical and molecular targets of heavy metals and their actions. In: Rai M, Ingle AP, Medici SM, editors. *Biomedical applications of metals*. United States; 2018. p. 297-319.
52. Zheng W, Aschner M, Ghersi-Egea J-F. Brain barrier systems: a new frontier in metal neurotoxicological research. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003;192(1):1-11.
53. Wang B, Du Y. Cadmium and its neurotoxic effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:898034.
54. Moneim AEA. Mercury-induced neurotoxicity and neuroprotective effects of berberine. *Neural Regen Res*. 2015;10(6):881-882.
55. Yin Z, Jiang H, Syversen T, Rocha JBT, Farina M, Aschner M. The methylmercury-L-cysteine conjugate is a substrate for the L-type large neutral amino acid transporter. *J Neurochem*. 2008;107(4):1083-1090.
56. Zimmermann LT, Santos DB, Naime AA, et al. Comparative study on methyl- and ethylmercury-induced toxicity in C6 glioma cells and the potential role of LAT-1 in mediating mercurial-thiol complexes uptake. *Neurotoxicol*. 2013;38:1-8.
57. Müller SM, Ebert F, Raber G, et al. Effects of arsenolipids on in vitro blood-brain barrier model. *Arch Toxicol*. 2018;92(2):823-832.
58. Müller SM, Ebert F, Raber G, et al. Effects of arsenolipids on in vitro blood-brain barrier model. *Arch Toxicol*. 2018;92(2):823-832.
59. Singh AP, Goel RK, Kaur T. Mechanisms pertaining to arsenic toxicity. *Toxicol Int*. 2011;18(2):87.
60. Miller F, Afonso PV, Gessain A, Ceccaldi PE. Blood-brain barrier and retroviral infections. *Virulence*. 2012;3(2):222-229.
61. Strazza M, Pirrone V, Wigdahl B, Nonnemacher MR. Breaking down the barrier: the effects of HIV-1 on the blood-brain barrier. *Brain Res*. 2011;1399:96-115.
62. Verma S, Lo Y, Chapagain M, et al. West Nile virus infection modulates human brain microvascular endothelial cells tight junction proteins and cell adhesion molecules: transmigration across the in vitro blood-brain barrier. *Virology*. 2009;385(2):425-433.
63. Chiu C-F, Chu L-W, Liao I-C, et al. The mechanism of the Zika virus crossing the placental barrier and the blood-brain barrier. *Front Microbiol*. 2020;11:214.
64. Leda AR, Bertrand L, Andras IE, El-Hage N, Nair M, Toborek M. Selective disruption of the blood-brain barrier by Zika virus. *Front Microbiol*. 2019;10:2158.
65. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020;92(7):699-702.
66. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-613.
67. Afonso PV, Ozden S, Cumont M-C, et al. Alteration of blood-brain barrier integrity by retroviral infection. *PLoS Pathog*. 2008;4(11):e1000205.
68. Kim J, Chuang HC, Wolf NK, Nicolai CJ, Raulet DH, Saijo K, Bilder D. Tumor-induced disruption of the blood-brain barrier promotes host death. *Dev Cell*. 2021;56(19):2712-2721.
69. Starr JM, Wardlaw J, Ferguson K, MacLullich A, Deary IJ, Marshall I. Increased blood-brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(1):70-76.
70. Xu Z, Zeng W, Sun J, et al. The quantification of blood-brain barrier disruption using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in aging rhesus monkeys with spontaneous type 2 diabetes mellitus. *Neuroimage*. 2017;158:480-487.
71. Li W, Maloney RE, Aw TY. High glucose, glucose fluctuation and carbonyl stress enhance brain microvascular endothelial barrier dysfunction: implications for diabetic cerebral microvasculature. *Redox Biol*. 2015;5:80-90.
72. Li W, Maloney RE, Circu ML, Alexander JS, Aw TY. Acute carbonyl stress induces occludin glycation and brain microvascular endothelial barrier dysfunction: role for glutathione-dependent metabolism of methylglyoxal. *Free Radic Biol Med*. 2013;54:51-61.
73. Setiadi A, Korim WS, Elsaafien K, Yao ST. The role of the blood-brain barrier in hypertension. *Experiment Physiol*. 2018;103(3):337-342.
74. Biancardi VC, Son SJ, Ahmadi S, Filosa JA, Stern JE. Circulating angiotensin II gains access to the hypothalamus and brain stem during hypertension via breakdown of the blood-brain barrier. *Hypertension*. 2014;63(3):572-579.
75. Mohammadi MT, Dehghani GA. Acute hypertension induces brain injury and blood-brain barrier disruption through reduction of claudins mRNA expression in rat. *Pathol Res Pract*. 2014;210(12):985-990.
76. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease-systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2009;30(3):337-352.
77. Montagne A, Nation DA, Sagare AP, Barisano G, Sweeney MD, Chakhoyan A, Zlokovic BV. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature*. 2020;581(7806):71-76.
78. Banks WA, Reed MJ, Logsdon AF, Rhea EM, Erickson MA. Healthy aging and the blood-brain barrier. *Nat Aging*. 2021;1(3):243-254.
79. Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nat Med*. 2019;25(2):270-276.
80. Butterfield DA. The 2013 SFRBM discovery award: selected discoveries from the butterfield laboratory of oxidative stress and its sequelae in brain in cognitive disorders exemplified by Alzheimer disease and chemotherapy induced cognitive impairment. *Free Rad Biol Med*. 2014;74:157-174.
81. Wellcome MO. Gut microbiota disorder, gut epithelial and blood-brain barrier dysfunctions in etiopathogenesis of dementia: molecular mechanisms and signaling pathways. *Neuromolecular Med*. 2019;21(3):205-226.
82. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 2014;6(263):158-263.

- 83.** Hoyles L, Pontifex MG, Rodriguez-Ramiro I, et al. Regulation of blood-brain barrier integrity by microbiome-associated methylamines and cognition by trimethylamine N-oxide. *Microbiome*. 2021;9(1):235.
- 84.** Devi A, Narayanan R. A review on neuronutrition. *Asian J Dairy Food Res*. 2019;38(2):128-133.
- 85.** Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S, Gobbi G. Glut1 deficiency: when to suspect and how to diagnose? *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(1):3-9.
- 86.** Spector R, Robert Snodgrass S, Johanson CE. A balanced view of the cerebrospinal fluid composition and functions: focus on adult humans. *Experiment Neurol*. 2015;273:57-68.
- 87.** Fatyga P, Pac A, Fedyk-Lukasik M, Grodzicki T, Skalska A. The relationship between malnutrition risk and inflammatory biomarkers in outpatient geriatric population. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(3):383-391.
- 88.** Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *AMS*. 2017;13(4):851.
- 89.** Griffiths H, Irundika D, Lip G, Spickett C, Polidori C. Oxidised LDL lipids, statins and a blood-brain barrier. *Free Rad. Biol Med*. 2014;75(1):6-15.
- 90.** Smith SE, Figley SA, Schreyer DJ, Paterson PG. Protein-energy malnutrition developing after global brain ischemia induces an atypical acute-phase response and hinders expression of GAP-43. *PLoS One*. 2014;9(9):107570.
- 91.** Aquino CC de, Leitão RA, Oliveira Alves LA, et al. Effect of hypoproteic and high-fat diets on hippocampal blood-brain barrier permeability and oxidative stress. *Front Nutr*. 2019;5:131.
- 92.** Nerurkar PV, Johns LM, Buesa LM, et al. Momordica charantia (bitter melon) attenuates high-fat diet-associated oxidative stress and neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2011;8(1):1-19.
- 93.** Chang H-C, Tai Y-T, Cherng Y-G, et al. Resveratrol attenuates high-fat diet-induced disruption of the blood-brain barrier and protects brain neurons from apoptotic insults. *J Agric Food Chem*. 2014;62(15):3466-3475.
- 94.** Kanoski SE, Zhang Y, Zheng W, Davidson TL. The effects of a high-energy diet on hippocampal function and blood-brain barrier integrity in the rat. *J Alzheimer's Dis*. 2010;21(1):207-219.
- 95.** Snelson M, Mamo JCL, Lam V, Giles C, Takechi R. Differential effects of high-protein diets derived from soy and casein on blood-brain barrier integrity in wild-type mice. *Frontiers Nutr*. 2017;4:35.
- 96.** Rijnsburger M, Unmehopa UA, Eggels L, Serlie MJ, La Fleur SE. One-week exposure to a free-choice high-fat high-sugar diet does not disrupt blood-brain barrier permeability in fed or overnight fasted rats. *Nutr Neurosci*. 2019;22(8):541-550.
- 97.** de Aquino CC, Leitão RA, Oliveira Alves LA, Coelho-Santos V, Guerrant RL, Ribeiro CF, Malva JO, Silva AP, Oriá RB. Effect of hypoproteic and high-fat diets on hippocampal blood-brain barrier permeability and oxidative stress. *Front Nutr*. 2019;5:131.
- 98.** Banjara M, Janigro D. Effects of the ketogenic diet on the blood-brain barrier. In: Susan AM, editor. *Ketogenic diet and metabolic therapies: expanded roles in health and disease*. Oxford; 2016. p. 289-304.
- 99.** Ma D, Wang AC, Parikh I, et al. Ketogenic diet enhances neurovascular function with altered gut microbiome in young healthy mice. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-10.
- 100.** Leino RL, Gerhart DZ, Duelli R, Enerson BE, Drewes LR. Diet-induced ketosis increases monocarboxylate transporter (MCT1) levels in rat brain. *Neurochem Int*. 2001;38(6):519-527.
- 101.** Versele R, Corsi M, Fuso A, et al. Ketone bodies promote amyloid- β 1-40 clearance in a human in vitro blood-brain barrier model. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):934.
- 102.** Paoli A, Mancin L, Bianco A, Thomas E, Mota JF, Piccini F. Ketogenic diet and microbiota: friends or enemies? *Genes*. 2019;10(7): 534.
- 103.** Terry C. Insights from nature: A review of natural compounds that target protein misfolding in vivo. *Curr Res Biotechnol*. 2020;2:131-144.
- 104.** Youdim KA, McDonald J, Kalt W, Joseph JA. Potential role of dietary flavonoids in reducing microvascular endothelium vulnerability to oxidative and inflammatory insults. *J Nutr Biochem*. 2002;13(5):282-288.
- 105.** Youdim KA, Shukitt-Hale B, Joseph JA. Flavonoids and the brain: interactions at the blood-brain barrier and their physiological effects on the central nervous system. *Free Rad Biol Med*. 2004;37(11):1683-1693.
- 106.** Suganuma M, Okabe S, Oniyama M, Tada Y, Ito H, Fujiki H. Wide distribution of [3H]-(-)-epigallocatechin gallate, a cancer preventive tea polyphenol, in mouse tissue. *Carcinogenesis*. 1998;19(10):1771-1776.
- 107.** Tsai T, Chen Y. Determination of unbound hesperetin in rat blood and brain by microdialysis coupled to microbore liquid chromatography. *J Food Drug Anal*. 2000;8(4):331-336.
- 108.** Peng HW, Cheng FC, Huang YT, Chen CF, Tsai TH. Determination of naringenin and its glucuronide conjugate in rat plasma and brain tissue by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B: Biomed Appl*. 1998;714(2):369-374.
- 109.** Youdim KA, Dobbie MS, Kuhnle G, Proteggente AR, Abbott NJ, Rice-Evans C. Interaction between flavonoids and the blood-brain barrier: in vitro studies. *J Neurochem*. 2003;85(1):180-192.
- 110.** Tang XC, De Sarno P, Sugaya K, Giacobini E. Effect of huperzine A, a new cholinesterase inhibitor, on the central cholinergic system of the rat. *J Neurosci Res* 1989;24:276-85.
- 111.** Packer L, Tritschler HJ, Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant α -lipoic acid. *Free Radic Biol Med* 1997;22:359-78.
- 112.** Lorenz P, Roychowdhury S, Engelmann M, Wolf G, Horn TFW. Oxyresveratrol and resveratrol are potent antioxidants and free radical scavengers: effect on nitrosative and oxidative stress derived from microglial cells. *Nitric Oxide* 2003;9:64-76.
- 113.** Mecocci P, Polidori MC. Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2012;1822:631-8.
- 114.** Pervin M, Unno K, Nakagawa A, Takahashi Y, Iguchi K, Yamamoto H, et al. Blood brain barrier permeability of (-)-epigallocatechin gallate, its proliferation-enhancing activity of human neuroblastoma SH-SY5Y cells, and its preventive effect on age-related cognitive dysfunction in mice. *Biochem Biophys Rep*. 2017; 5;9:180-186.
- 115.** Li Y, Zhou S, Li J, Sun Y, Hasimu H, Liu R, et al. Quercetin protects human brain microvascular endothelial cells from fibrillar beta-amyloid1-40-induced toxicity. *Acta Pharm Sin B* 2015;5:47-54.
- 116.** Huang J, Agus DB, Winfree CJ, Kiss S, Mack WJ, McTaggart RA, et al. Dehydroascorbic acid, a bloodbrain barrier transportable form of vitamin C, mediates potent cerebroprotection in experimental stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:11720-4.
- 117.** Yeh CT, Yen GC. Effects of phenolic acids on human phenolsulfotransferases in relation to their antioxidant activity. *J Agric Food Chem* 2003;51:1474-9.
- 118.** Galaris D, Evangelou A. The role of oxidative stress in mechanisms of metal-induced carcinogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;42:93-103.
- 119.** Pinto M, Benfeito S, Fernandes C, Borges F. Antioxidant therapy, oxidative stress, and blood-brain barrier: the road of dietary antioxidants. In: *Oxidative stress and dietary antioxidants in neurological diseases*. Basel, Switzerland: Academic Press; 2020. 125-141 p
- 120.** Shimazu R, Anada M, Miyaguchi A, Nomi Y, Matsumoto H. Evaluation of blood-brain barrier permeability of polyphenols, anthocyanins, and their metabolites. *J Agric Food Chem*. 2021;69(39):11676-11686.