

Nöroproteksiyon Ve Nöron Koruyucu Ajanlar

NEUROPROTECTION AND NEUROPROTECTIVE AGENTS

Semra KURUL¹, Özge GÜLMEZ²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı
²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem III Öğrencisi

ÖZET

Beyin, strok ya da beyin sarsıntısı gibi hasarlanmaların geri dönüşümünün hemen hemen olanaksız olduğu bir bölgedir. Bununla birlikte son yayınlarda bazı ajanların nöronal hücre harabiyetine karşı koruyucu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Nöroproteksiyon ya da nöron koruma, nöronal hasarın bir kısmını geri döndüren ya da daha ileri hasarlanmanın oluşmasını önleyen ajanların uygulanması demektir. Bu ajanların çoğu küçük moleküller olup kan-beyin bariyerini geçerek beyinin iç kısımlarına ulaşabilirler. Nöroproteksiyonla ilgili araştırmalar günümüzde nörobilimin üzerinde en kapsamlı olarak durduğu alanlardan biridir. Bu derlemede halen araştırma konusu olan nöroprotektif ajanlarla ilgili son literatür verilerinin derlenerek sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Nöroproteksiyon, nöron koruyucu ajan, nöronal hasarlanma, ekzitotoksikite

SUMMARY

The brain is an area where the reversibility of any damage including stroke or concussion is almost impossible. In recent literature, however, it has been reported that, some agents offer protection against neuronal cell degeneration. Neuroprotection defines the administration of some agents, which should reverse some of the neuronal damage or prevent further damage. Most of these agents are small molecules, which can penetrate blood-brain barrier and reach the inner regions of the brain. Research studies on neuroprotection are currently a comprehensive subject of the field of neuroscience. In this review, it was aimed to present the most recent reports on the studies of neuroprotective agents, which are currently the subject of ongoing research.

Key words: Neuroprotection, neuroprotective agents, neuronal damage, excitotoxicity

SEMRA KURUL

Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı
35340 İnciraltı İZMİR
Tel: (232) 412 36 36
e-posta: semra.kurul@deu.edu.tr

Beyin ciddi nöronal hasarlanmalardan sonra işlevsel olarak geri dönüşümü neredeyse olanaksız olan bir organdır. Hasarlanmaya maruz kalan nöronlar canlılığın kendi gelişimsel yaşına, hücrenin anatomik lokalizasyonuna, hasarın tipi, şiddeti ve süresine bağlı olmak üzere ya yavaş olarak belli bir sürede düzeler ya da ölürlür. Nörobilim alanındaki yoğun araştırmalar sonucu son zamanlarda literatürde nöroprotektif yani nöron koruyucu etkisi olduğu öne sürülen bileşikler ve bunların

farklı serebral hasarlanmalardaki koruyucu etkileri ile ilgili yoğun araştırmalar yer almaktadır. Nöroproteksiyon, kavram olarak, oluşmuş nöronal hasarı geri döndürecek veya sonraki nöronal hasarlanmayı önleyecek bir ajanın uygulanmasıdır. Bu ajanlar nöronların içine nüfuz edebilen protein ya da peptid yapıda küçük moleküllerdir (1,2). Bu yazıda akut nöronal hasarlanma mekanizmalarının ve nöroprotektif etkisi olduğu bildirilen bazı bileşiklerin özetlenmesi amaçlanmıştır.

AKUT NÖRONAL HASARLANMA VE GLUTAMAT RESEPTÖRLERİ

Nöronal hasarlanmaya yol açan etkenler; hipoksi, iskemi, kanama, metabolik bozukluklar, dejeneratif hastalıklar, enfeksiyon ya da endojen veya eksojen toksinler olabilir. Bu etkenler hasar yapıcı etkilerini eksitator aminoasitler, serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit, kalsiyum, proinflatuvar sitokinler veya biyoaktif lipidler gibi mediatörler üzerinden gösterirler. Eksitotoksiste glutamat ve ilgili bileşiklerin uzamış eksitator sinaptik geçiş yolu ile nöronları tahrip etmesidir. Glutamat santral sinir sistemindeki ana eksitator nörotransmitter olup serebral uyarıcı iletimin %75'inden sorumludur. Glutamat almaçlarının pek çok alt tipi olmakla beraber temel olarak iki tipi vardır: Bunlar; metabotropik almaçlar ve iyonotropik almaçlardır. Metabotropik almaçlar hücre içi İnozitoltrifosfat (IP3) ve Diacilgliserol (DAG) düzeylerini yükselten veya hücre içi cAMP'yi düşüren, G-proteinine bağımlı almaçlardır. Beyinde yaygın olarak dağılmışlardır ve özellikle hipokampus ve serebellumda kavşak plastisitesinin oluşumunda rol oynamaktadırlar. İyonotropik glutamat almaçları, ligand kapılı iyon kanallarıdır. Üç genel tipi vardır: Bunlar; kainat almaçları, alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolproprionat (AMPA) almaçları ve N-metil-D-aspartat (NMDA) almaçlarıdır. Kainat ve AMPA almaçları açıldıklarında sod-yumun hücre içine ve potasyumun hücre dışına akışına izin veren basit iyon kanallarıdır. NMDA almaçları da bir katyon kanalı olup öncelikle kalsiyumun geçişine izin verir. Glutamat NMDA almaçlarına bağlandığında bu kanal açılır, fakat normal zar potansiyellerinde buna ait kanal mag-nezyum iyonu tarafından bloke edilir. Bu blokaj sadece almaçları içeren nöron, AMPA'nın veya diğer kavşak devreleri üzerinden hızlı depolarizasyona neden olan diğer kanalların etkinleşmesi ile kısmen depolarize olduğunda ortadan kalkar. Glutamata ait hedef nöronların çoğu hem AMPA hem NMDA almaçlarına sahiptir. Kainat almaçları presinaptik olarak GABA salgılayan sinir sonlanmaları üzerine yerleşmiştir. Kainat ve AMPA almaçları nöronlar kadar glia hücrelerinde de bulunur, ancak NMDA almaçları sadece nöronlarda bulunur. Yapılan sayısız çalışmaların sonuçlarına göre neokorteksin gelişen hücreleri gelişimlerinin farklı dönemlerinde AMPA/kainat

reseptör aktivasyonuna ihtiyaç göstermektedir. Glutamat beyin gelişimi sırasında nöronal sağlığını desteklemektedir. Ancak glutamat ve bunun bazı yapay türevlerinin nöral hücre gövdeleri üzerine etki ettiğinde nöronları nekroza götürece kadar büyük bir kalsiyum iç akışı oluşturabildiği bilinmektedir. Bu durumun matür beyinde yaralanmalardan sonraki nöron hasarında rol oynadığı gösterilmiştir. Nörotoksiste sıklıkla glutamat reseptör uyarılmasıyla, nöron koruma ise glutamat reseptör blokajıyla ilişkilidir (1,3-5).

EKSİTOTOKSİSTE

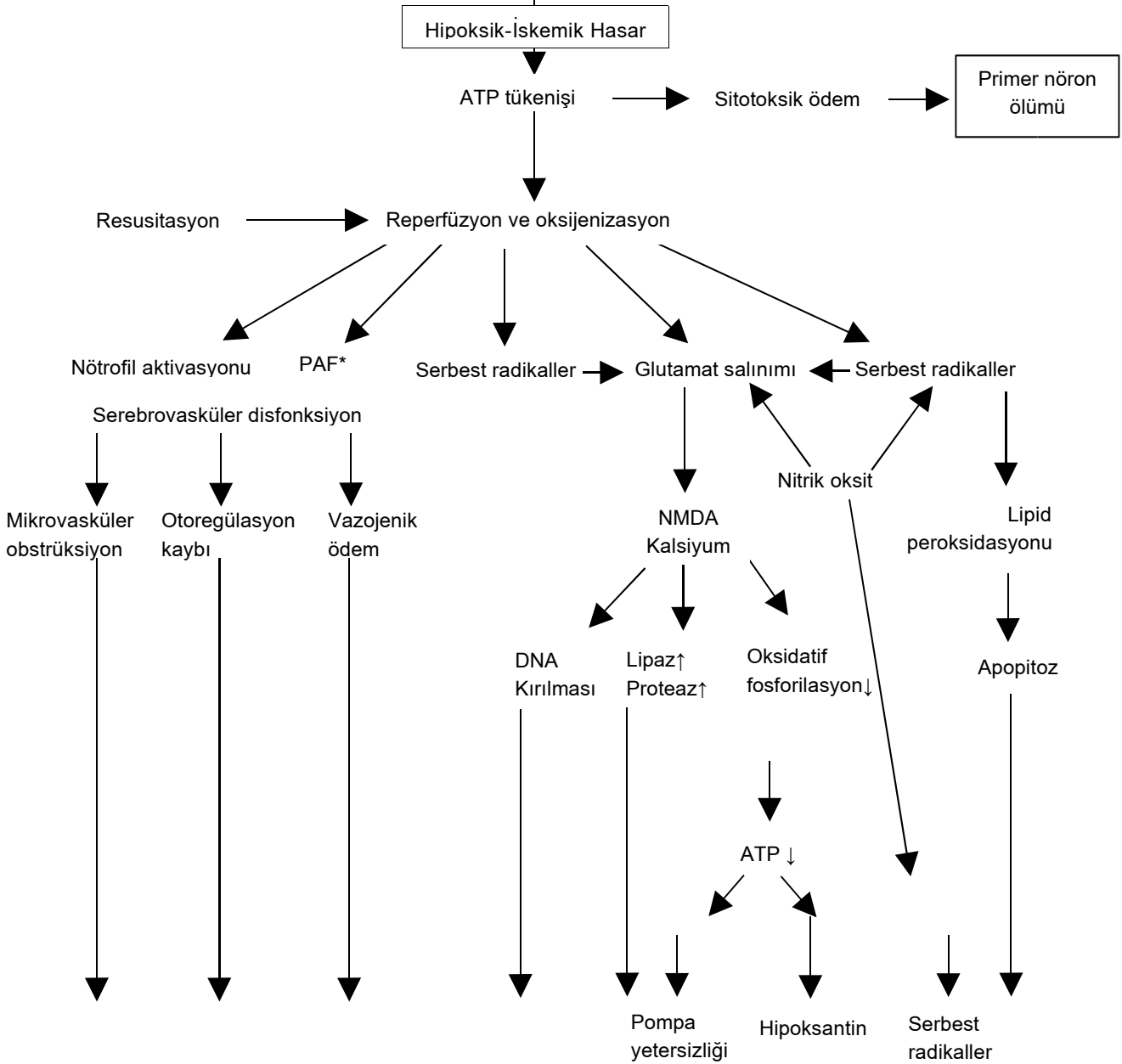
Normalde sinaptik aralığa salınan glutamat konsantrasyonu çok yüksek seviyelere çıkabilmekte ancak bu kadar yüksek konsantrasyon sadece birkaç milisaniye sürmektedir. Süre uzadığında ise nöronal glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması nöronları öldürücü bir eksitasyonla karşı karşıya bırakmaktadır. Eksitotoksistenin serebral hasarlanmalardan sonraki harabiyetten sorumlu olduğunun fark edilmesi hipoksi ve serebral etkilerinin araştırıldığı çalışmaların sonucunda elde edilmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında glutamat reseptör antagonistlerinin mikroenjeksiyonu ile iskemiye bağlı nöronal hasarlanma önlenmektedir. Rodent ve primatlarda glutamat antagonistlerinin strok ve kafa travmasında nöroprotektif olduğu bildirilmiştir (3). Tüm bu sonuçlar göstermektedir ki iskemi sırasında ekstrasellüler yoğun glutamat birikimi glutamat reseptörlerini uyarmakta, bu da nöronal ölüme neden olan bir dizi reaksiyonun tetiğini çekmektedir. İskemi sonucu azalmış oksijen konsantrasyonunun enerji bağımlı glutamat geri alımını önleyerek ekstrasellüler glutamat artışına yol açtığı sanılmaktadır.

HİPOKSİK - İSKEMİK BEYİN HASARINDA PATOGENEZ

Hipoksik-iskemik beyin hasarı santral sinir sisteminde hasarlanma meydana getiren etkenlerden en çok araştırılan olmuştur. Hipoksik-iskemik beyin hasarının temelinde asfiksi yatmaktadır. Asfiksinin ilk etkisi sempatik adrenerjik sistem aktivasyonudur. Vücudu korumaya yönelik olan bu durum kalp atım volümünün artışına ve serebral hiperperfüzyona yol açar. Ancak asfiksinin devam etmesi durumunda kalp perfüzyonunun da bozulması ile kalp atım volümü giderek düşmeye ve serebral kan akımı azalmaya başlar. Serebral oksijen ve glikoz eksikliği bir yandan

anaerobik glikoliz sonucu oluşan laktik asidoz ile doku harabiyetine yol açarken, bir yandan da ATP ve fosfokreatin gibi yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin azalması nedeniyle hücre işlevlerinin bozulması ile sonuçlanan bir dizi olayın tetiğini çeker (Şekil 1). Enerji noksanlığında nöronal hasarlanmaya yol açan önemli iki durum sinaptik aralığa salınmış olan eksitator aminoasit glutamatin geri emiliminin bozulması ile sinaptik aralıkta glutamatin artışı ve membran potansiyelinin devamı için şart olan sodyum-potasyum

pompasının işlev görmemesidir. Hücre membran potansiyelinin kaybı, aynı zamanda sinaptik aralıkta biriken glutamatin NMDA ve AMPA reseptörlerini uyarması hücrenin sodyum ve kalsiyum geçirgenliğini artırır. Sonuç olarak intrasellüler sodyum ve kalsiyum konsantrasyonu artar. Olayın bu safhada durdurulması ile kalıcı beyin hasarının azaldığı bilinmektedir. Deneysel çalışmalarda kullanılan çoğu nöroprotektif ajan bu aşamaya kadar olan yollarda etkilidir.





Sekonder Nöron Ölümü

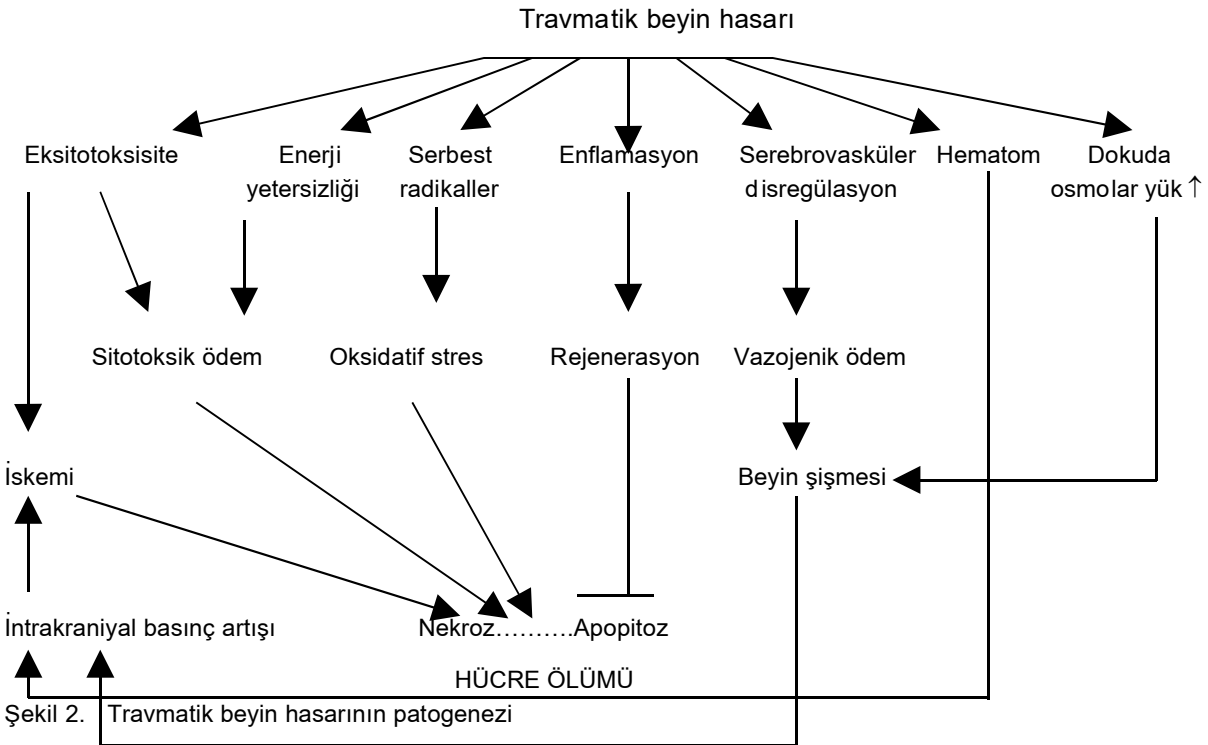
Şekil 1. Hipoksik, iskemik beyin hasarının patogenezi

*PAF: Platelet-activating factor

Nöronal hasarlanmada nöroenerji kaybını en önemli kritik evredir. Bunun nedeni bir yandan kalsiyum bağımlı proteaz, lipaz ve endonukleazların, diğer yandan fosfolipaz A2'nin aktivasyonu ile protein yapısının bozulması ve DNA hasarı ile hücrenin maruziyetin süresine bağlı olarak nekroz veya apoptozla ölüme gitmesidir.

Çalışmalar nöron ölümüne neden olan olayların büyük ölçüde hipoksik-iskemik olayın sonlanmasından sonra ve reperfüzyon sırasında gerçekleştiğini göstermiştir. Bu hasarlanmada serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve membran lipidlerinin peroksidasyonu, proinflamatuvar sitokin salgılanmasında artış ve glutamatın eksitotoksik etkisi rol oynar.

Eksitotoksik mekanizmaların diğer akut nöronal hasarlanma durumlarında da rol oynadığı bilinmektedir. Bu nöronal hasarlanmalar hipoglisemi, travma ya da status epileptikus gibi uzamış nöronal deşarj durumları olabilir. Travmatik beyin hasarının patogenezi de hipoksik-iskemik hasara benzer şekilde enerji yetmezliği, serbest radikallerin artışına bağlı oksidatif stres, eksitotoksikite, ayrıca serebrovasküler disregülasyon sonucu bir yandan iskemi, diğer yandan vazojenik ödem ve beyin şişmesine sekonder gelişen intrakraniyal basınç artışı hücre ölümünden sorumludur (Şekil 2).



NÖROTROFİK FAKTÖRLER VE NÖROPROTEKSİYON

Nöroembriyolojik araştırmalar intrauterin dönemde nöronal migrasyonun tamamlanmasından sonra SSS'nin matürasyonu için iki önemli olayın daha gerçekleşmesi gerektiğini göstermiştir. Bunlardan birincisi aksonların gelişmesi ile beynin farklı bölgeleri arasında bağlantı kurulması, ikincisi ise uygun nöron çiftleri arasında sinaptik bağlantıların oluşmasıdır. Sonuçta aksonların uzaması ve sinapsların oluşumu ile nöronal ağ tamamlanır. Bu süreçte, tüm hücrelerarası iletişim olaylarında olduğu gibi bazı sinyal molekülleri, bunların reseptörleri ve ikincil haberci moleküller işlev görürler. Hücre yüzeyinde bulunan hücre adezyon molekülleri (CAM), ilgili reseptörlerine bağlandıktan sonra hücre içinde bulunan kinazlar, fosfatazlar ve proteazlar gibi sinyal moleküllerini aktive ederler. CAM'ler iki ana gruptur: Birinci grup kalsiyum bağımlı CAM'ler veya kaderinlerdir. Bunlar sadece kalsiyum varlığında adezyon gösterirler. İkinci grup adezyon molekülleri ise kalsiyum bağımlı olmayan ve nöronal hücre adezyon molekülü (NCAM) adı verilen bileşiklerdir. Aksonal gelişim sırasında CAM ve NCAM yanında bazı ekstrasellüler matriks adezyon molekülleri de rol oynar. Bunlar laminin, kollagen ve fibronektinlerdir. Bu ekstrasellüler adezyon moleküllerinin hücre yüzeyinde bulunan bir reseptör protein olan integrine bağlanması aksonun uzaması ve büyümesiyle sonuçlanan bir dizi reaksiyonun tetiğini çeker. Aksonların büyümesini ve hedefini bulmasını sağlayan diğer bir uyarı aksonun sinaps yapacağı hedef hücreden gelir. Bu uyarıyı gerçekleştiren moleküller nöron uzantılarına rehberlik eden tropik faktörler ve nöronun büyümesi ve sağkalımını destekleyen trofik faktörlerdir. Bir aksonun sinaps yapacağı hedefine ulaştıktan sonra yaşamını devam ettirmesi ve farklılaşması hedef hücreden salınan trofik faktörlere bağlıdır. Gelişmekte olan nöronun akson ve dendritleri hedef hücre ile temas kuramazsa o nöron ölür. Trofik faktörlerden en iyi bilineni nerve growth factor (NGF)'dir. Yenidoğan farelere ekzojen NGF enjeksiyonunun sempatik gangliyon hücrelerinde sayı ve boyut olarak artışa ne-

den olduğu gösterilmiştir. Son yıllardaki çalışmalar NGF'nin birçok trofik molekülü içeren ve nörotrofinler denen geniş bir aileye ait olduğunu göstermiştir. Nörotrofin ailesine ait bilinen en az üç nörotrofik faktör grubu daha vardır. Bunlar brainderived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3) ve neurotrophin-4/5 (NT-4/5)'tir. Bunların dışında nörotrofinlerin olduğu da sanılmaktadır. Nörotrofinler aminoasit dizilimleri açısından birbirlerine çok benzemelerine rağmen işlevsellik açısından farklı ve öz-gün moleküllerdir. Örneğin NGF sempatetik nöronların büyüme ve gelişmesini uyarırken, BDNF bazı sensöriyel gangliyon hücrelerini uyarmaktadır. NT-3 ise bu işlevlerin her ikisini birden gösterebilmektedir. Nörotrofinlerin bu seçici işlevselliği özel bir grup reseptör ailesi üzerinden etki etmelerine bağlıdır. Bunlara Tirozin Kinaz (Trk) reseptörleri denir. TrkA NGF'nin, TrkB BDNF ile NT-4/5'in ve TrkC NT-3'ün reseptörüdür. Trk reseptörlerinin nörotrofinlerce uyarılması hedef nöronlarda trofik interaksiyondan sorumlu olaylarla ilgili genlerin ekspresyonuna neden olur (1).

NÖRON KORUYUCU AJANLAR

Erken gelişim döneminde çeşitli olaylar nöron hasarına neden olabilmektedir ve bu hasarlar sonucunda gelişmekte olan immatür beyinde gerekli sinaptik bağlantı ve organizasyonlar uygun biçimde sağlanamamaktadır. Moleküller ve hücresel etkileşimlerin görevini yapamaması birçok patolojik durum için potansiyel oluşturur. Aksonların erken yol göstermelerindeki defekt Frajil X, Tuberoz sklerozis 2, Huntington hastalığı, Rett sendromu, Coffin-Lawry sendromu, Rubinstein-Taybi sendromu, Aarskog sendromu gibi çeşitli konjenital nöronal sendromlardan sorumlu tutulmaktadır. Nöron korumadaki amaç çeşitli ajanlarla, beyinde oluşan zarar verici etkileri en kısa sürede engelleyerek nöronların en az hasara uğramasını sağlamaktır. Bu amaçla günümüzde çok çeşitli ajanlar araştırılmakta ve daha birçoğu üzerinde çalışılmaktadır. Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun hücrenin hasarlanması ve ölümüne neden olduğunun saptanması üzerine glutamat salınmasını ve aktivasyonunu engelleyen ya da modüle eden mekanizma ve ajanların nöroprotektif etki

göstereceği düşünülmüştür. Bunlara en çarpıcı örnekler NMDA reseptör antagonistleri ve AMPA reseptör duyarlılığını değiştiren ajanlardır. Memantin (3,5-dimetiltrisikloheksan-1-amin) Alzheimer hastalığında nöroprotektif etkinliği araştırılan nonkompetitif bir NMDA reseptör antagonistidir. Danysz ve ark. farelerde yaptıkları bir çalışmada devamlı memantin infüzyonunun hipokampal CA1 nöronlarını beta - amiloidin nörodejeneratif etkilerinden koruduğunu göstermiştir (6). Son zamanlarda glutamat reseptörlerinin bazı alt tipleri üzerinde selektif blokaj gösteren bazı bileşikler saptanmıştır. Pürinler gibi bazı endojen bileşikler glutamat reseptör duyarlılığını değiştirebilmektedir. Kinürenin yolağı glutamat reseptör ligandlarının oluşumunda alternatif bir yoldur. Kinürenin yolağı ile oluşan triptofan metabolizması ürünlerinden kinolinik asit selektif bir NMDA reseptör agonistidir. Yine aynı yolda oluşan kinürenik asit ise bazı glutamat reseptör subtiplerinin anta-gonistidir. Bu metabolitlerin düzeyleri inflamatuvar olaylar ve immün kompetan hücrelerin aktivasyonu ile değişir. Bu değişim hücre içine kalsiyum akışı ve nöronal hasarlanma ile ilişkili bulunmuştur. Eksitotoksin kinolinik asit ve nöron koruyucu kinürenik asit arasındaki dengeyi değiştiren ilaçların nöron koruyucu ilaç potansiyeli gösterebileceği bildirilmiştir (7). İzofluran (2-kloro-2-difloro-metoksi-1,1,1-trifloroetan) anesteziye kullanılan volatil anesteziye bir maddedir. İzofluranın iskemiye bağlı nöronal hasarı azalttığı gösterilmiştir (8,9). Bu etkisini glutamat toksisitesini önlemek ve fokal iskemiye bağlı serebral infarkt azaltmak yolu ile gösterdiği bildirilmiştir (10).

Fox ve ark.'nın bir çalışmasında minosiklinin geçici orta serebral arter tıkanmasından sonraki 24 saat içinde uygulanması durumunda serebral hasarın hacminin azaldığı gösterilmiştir. Hasarlı beyin dokusunda artan interlökin 1 beta (IL-1 β), interlökin 18 (IL-18) gibi sitokin seviyeleri değişmezken sistemik dolaşımda IL-1 β seviyesinin azaldığı saptanmıştır. Bu korumanın hücre içi sinyal iletiminde ikincil mesajcı olan mitojen-aktive eden protein kinaz (MAPK) p38 yolu aktivasyonundan bağımsız olarak erken dönemde, ancak geçici koruma sağladığı bildirilmiştir (11).

Serebral hipotermi uygulamasının deneysel perinatal hipoksi iskemisinin hasarını azalttığı birçok araştırmacı

tarafından iddia edilmiştir (12). Başın soğutulmasının neonatal ensefalopatili infantlarda koruyucu olmamasına rağmen amplitüd-entegre elektroensefalografide (aEEG) hafif düzeyde değişikliği olup ciddi nörogelişimsel hasarı olmayan infantlarda sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (13). Yenidoğan ratlarda selektif baş soğutulması ve bütün vücudun soğutulması ile sağlanan hipotermi hipoksi-iskemiden sonraki beyin hasarını azaltmaktadır. Hipotermi uygulandığında özellikle bazal ganglionlar ve talamik lezyonlarda azalma saptanmıştır. Başka çalışmalarda da selektif baş soğutma uygulanan infantlarda ciddi kortikal lezyonların insidansında azalma olduğu bildirilmiştir. Hipoksi-iskemiden hemen sonra vücut ısısını 3-4 derecelik azaltmayla sağlanan ılımlı hipotermi serebral enerji metabolizmasını korumakta, sitotoksik ödemi azaltmakta ve hücresel işlevleri düzeltmektedir. Önerilen soğutma periyodu 48-72 saattir. Olgu sayıları az olmasına rağmen selektif baş soğutmasıyla müdahale edilen infantlar, soğutulma uygulanmayan gruba ve tüm vücudun soğutulması uygulanan gruba göre ciddi kortikal lezyonlarda daha düşük bir orana sahiptirler (14). Hipoterminin özellikle hipo-kampal CA1 nöronlarını koruduğu gösterilmiştir. Hipoterminin bu etkisinin iskemiden önce olduğu AMPA reseptör alt ünitesi GluR2'yi kodlayan mRNA ekspresyonu baskılanmasının azaltılmasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Hipotermi iskemiden önce GluR1 mRNA ekspresyonundaki değişiklikleri de önlemektedir. Soğutma en kısa zamanda başlatıldığında en belirgin nöron korumayı sağlamasına rağmen iskemiden 12 saat sonra başlatıldığında da koruyucu olabilmektedir. GluR2 inhibisyonunun azalması uzamış iskemiden sonra soğutmanın CA1 nöronları korumasının bir mekanizmasıdır ve bu durum GluR2 ekspresyonunun azalmasının, kalsiyum geçirgen AMPA reseptörlerinin oluşumunun global iskemiden sonra CA1 piramidal hücrelerinin selektif ölümünde nedensel rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (15).

Karotid kan akımı ve beyin kan volümündeki azalmaya karotid vasküler direncinin artışı eşlik etmektedir. Akut asfiksi esnasında miyokardial ve serebral kanlanmanın farklı olarak düzenlendiği varsayılmaktadır. Umbilikal kordda akut kan akımı tıkanmasında miyokardial kan akımı serebral kan akımıyla karşılaştırıldığında yüksek oranda

korunmaktadır. Bu yüzden beyin kalpten daha uzun süreli olarak iskemik kalmaktadır. Serebral vaskülarizasyonun otoregülasyonu kalbe göre farklı hemodinamik cevaplar çerçevesinde gelişmekte ve daha zarar verici olmaktadır. Son çalışmalara göre sıçanlarda serebral hipoksi-iskemide gelişen hiperkapni ciddi serebrovasküler depresyona neden olmakta ve beyin hasarını şiddetlendirmektedir. Asfiksiye karşı kalbin ve beynin vasküler cevapları farklıdır. Preoklüzyon öncesi değerlerle karşılaştırıldığı zaman fetal ana arteriyel kan basıncı 25 mmHg'nın altına düştüğünde serebral kan akımı %80, miyokardial kan akımı ise %25 azalmaktadır. Histolojik çalışmalara göre de ciddi beyin hasarı olanlarda miyokard hasarı da izlenmektedir. Bu durum miyokardın beyinden daha iyi korunduğunu göstermektedir. Tüm bu bulguların açıklaması miyokard kan akımının beyin kan akımına göre daha iyi korunmakta olması ve bu yüzden beynin kalbe göre daha uzun bir süre iskemik kalmasıdır (16).

Serebral hasarın patofizyolojisi multifaktöryeldir. Bu patofizyolojik mekanizmalar arasında glutamat ve serbest radikallerin salınımının artmış olduğu iyi bilinen ve geniş çapta çalışılmış konulardır. Bazı antioksidan ajanların beyin lezyonlarının şiddetini sınırlayabildiği birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir. Peroksiredoksin ökaryot ve prokaryotlarda geniş bir yayılım gösteren peroksidazların bir üyesidir. Peroksiredoksin-5 bu antioksidan enzim ailesinin son zamanlarda keşfedilen memelilerdeki tipi olup hidrojen peroksit ve alkil-hidroperoksitleri azaltmaktadır. Rekombinan peroksiredoksin-5 eksitotoksik strese neden olan ibutenata karşı koruma sağlamaktadır. İbutenat ve peroksiredoksin-5'in birlikte verildiği hayvanlarda ibutenatın tek başına verildiği hayvanlara göre beyin lezyonlarında %63'lük bir azalma olmuştur. İki klasik antioksidan, N-asetilsistein ve katalaz-PEG peroksiredoksin-5 gibi aynı nöron koruma etkisini sağlamaktadır. Rekombinan peroksiredoksin-5-dithiothreol NMDA'nın neden olduğu nöronal ölüm üzerine sinerjik nöron koruma etkisi göstermektedir. Reaktif oksijen türlerinin üretimi yenidoğan sıçanlarda NMDA reseptör aracılıklı beyin lezyonlarının oluşumuna katılmaktadır ve peroksiredoksin-5 gibi antioksidan bileşikler bu modellerde sınırlı düzeyde nöron koruma sağlamaktadır (17).

Serebral hipoksi-iskemiye nöronal yanıt erken evrelerde iyon kanallarının modülasyonu ile ilişkili bulunmuştur. İskemi sonrası reperfüzyon döneminde oluşan reaktif oksijen molekülleri hasarlanmanın daha da artmasına neden olmaktadır. Bunun nedeni serbest oksijen radikallerinin enflamasyon ve apoptozun tetiğini çeken sinyal molekülleri olmasıdır. Eksitator aminoasit reseptör antagonistleri ve kalsiyum kanal blokerlerinin deneysel hipoksi-iskemi modellerinde nöroprotektif olduğu saptanmıştır. Ancak bu ajanların normal beyin işlevlerini bozması nöroprotektif amaçla kullanılabilirliklerini kısıtlamaktadır. Diğer nöroprotektif ajanlarla karşılaştırıldığında özellikle davranış üzerindeki etkilerinin az olması sodyum kanal blokerlerini avantajlı duruma sokmaktadır. Voltaj kapılı sodyum kanallarının blokajı sodyum iç akışını önleyerek hücre içinde birikimini ve nöronal eksitabiliteyi azaltmaktadır. Bu da sonuç olarak hücrel iyonik homeostaz ve enerji kullanımını dengeleyerek kalsiyum yüklenmesine bağlı nöronal hasarlanmayı önler (18).

Nöron koruyucu ajanların çoğunun antioksidan etkisi bulunmaktadır. İmmunosupresif kalsinörin inhibitör, nitrik oksit stimulator (NOS) inhibitör, sigma-1-modulator, AMPA antagonistleri ve kalsiyum kanal blokerleri nöron koruyucu aktivite göstermektedir.

Son çalışmalar incelenen hippocampal CA1 ve CA3 alanları ve dentat girus gibi bazı beyin bölgelerinde glutamatın nöronal hücre ölümüne neden olduğunu göstermektedir. Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) etkisinin potansiyelize ettiği glutamat nörotoksitesisi NMDA reseptör antagonistleri tarafından bloke edilmektedir fakat bu etki AMPA antagonistleri CNQX ve NBQX tarafından bloke edilememektedir. Antioksidan butil-hidroksitoluen ve NF kappa B inhibitör PTD-p65 peptidi NF-kappa-B aktivasyonunu ve TNF-alfanın neden olduğu glutamat nörotoksitesisini engellemektedir. Butil-hidroksitoluen, hippocampal entorinal korteks gibi beyin alanlarında glutamat taşıyıcılarını etkileyerek meydana gelen TNF-alfa inhibisyonunu engellemektedir ve ayrıca NF-kappa-B alt ünitesi p65'in nükleer translokasyonunu bloke etmektedir. TNF-alfa ve glutamat nöronal hücre ölümüne neden olurken sinerjik hareket ediyor olabilirler. Glutamat nörotoksitesisinde

TNF-alfanın etkisi ve glutamat taşıyıcılarının bloke edilmesi nöroinflamasyonla etkileşim gösteren nörodejenerasyonda önemli bir rol oynuyor olabilir (19).

İbuprofen NMDA ve metabotropik glutamat reseptörlerini uyararak bir ajandır. Husson ve ark. yenidoğan farelere postnatal 5. günde serebral ibuprofen enjeksiyonunun nöronal hücre ölümü ve preterm bebeklerin periventriküler lökomalazisinde görülen lezyonlara benzer şekilde beyaz cevherin kistik lezyonlarının oluşumuna neden olduğunu ve BDNF uygulanması ile bu lezyonlardan kortikal olanların %36, beyaz cevherde olanların ise %60 oranında azaltıldığını göstermişlerdir. BDNF bu nöroprotektif etkisini TrkB almaçlarını uyararak, mitojen-aktive eden protein kinaz (MAPK) yolağını aktive etmek ve apoptozu azaltmak yolu ile göstermektedir. BDNF'nin postnatal 5. günde koruyucu etkisinin NMDA ve ibuprofen ile uyarılan serebral hasarlanmalara karşı en fazla olduğu, buna karşın AMPA-kainat aracılı hasarlanmalarda orta düzeyde olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmanın sonucunda BDNF'nin postnatal 10. günde nöroprotektif etkisinin olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak BDNF'nin neonatal eksitotoksisteye karşı nöron koruyucu etkisi uyarılan glutamat reseptörlerinin tipi, lezyonun lokalizasyonu ve gelişimsel safhanın hangi evrede olduğu ile ilişkili bulunmuştur (20).

Hipofiz adenil siklaz aktive eden polipeptit (PACAP), vazodilatör intestinal peptid (VIP) ve peptid histidin izoleüsin (PHI) yapısal olarak birbirine benzeyen ve SSS ve periferik sinir sisteminde bolca ekspresyon edilen endojen polipeptidlerdir. Bu üç molekülün farklı biyolojik işlevler gördükleri saptanmıştır. Hipofiz, sürrenal ve pankreas bezleri üzerinde düzenleyici rolleri olduğu, damarlar, solunum sistemi ve gastrointestinal sistemde düz kaslar üzerinde gevşetici etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir. SSS'de ise bu üç molekülün de nöroprotektif, nöromodülatör, nöro-transmitter ve nörotrofik etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Deneysel çalışmalarda PACAP'in serebellar granüler hücre kültürüne eklendiğinde granüler hücreleri hem normal serebellum gelişimi sürecinde fizyolojik olarak gerçekleşen programlanmış hücre ölümüne, hem de çeşitli nörotoksinlerle indüklenen hücre ölümüne karşı koruduğu gösterilmiştir. Etanol bu nörotoksinlere örnektir. Gebelikte alkol tüketiminin

büyüme geriliği, nörolojik bulgular ve davranış bozukluklarıyla karakterli fetal alkol sendromuna yol açabileceği iyi bilinmektedir. Hücre kültürlerine etanol eklendiğinde granüler hücre nöritlerinin büyümesi durmakta ve hücre apoptoz gitmekte, bununla beraber hücre kültürüne PACAP eklendiğinde etanolle indüklenen apoptoz önlenmektedir. İlginç olarak PACAP'in alkole maruziyetten 2 saat sonra hücre kültürüne eklenmesi durumunda bile bu nöroprotektif etki devam etmektedir. PACAP'in hücreleri oksidatif strese karşı da koruduğu gösterilmiştir.

Oksidatif stres reaktif oksijen molekülleri ve serbest radikallerin birikmesi sonucu ortaya çıkar. Bunlar arasında reaktif bir oksijen molekülü olan hidrojen peroksit (H_2O_2) nörodejeneratif hastalıklar ve serebral infarktadaki nörolojik hasarlanmanın patogeneğinde anahtar rolü oynayan bir bileşiktir. Deneysel çalışmalar serebellar granüler hücrelerin H_2O_2 ve PACAP ile birlikte aynı anda inkübe edildiğinde hücrelerin sağkalımının arttığını, ayrıca PACAP'in H_2O_2 'ye bağlı mitokondriyal membran potansiyeli üzerindeki olumsuz etkileri ve DNA fragmentasyonunu önlediğini göstermiştir. PACAP'in bazı in vivo ve in vitro çalışmalarda beta amiloid, glutamat ve glikoprotein 120'nin nörotoksik etkilerine karşı da nöroprotektif etkilerinin olduğu saptanmıştır. PACAP'in nöron koruma mekanizması adenil siklaz, siklik adenosin 3',5'-monofosfat, protein kinaz A ve mitojen aktive eden protein, protein kinaz yolu ve kaspaz 3'ün aktivasyonunu içerir. PACAP ayrıca dolaylı olarak normal hücre ekspresyonunun aktivasyonunda rol oynayan nöron koruyucu faktörlerin salınımı için astrositleri uyarır, kemokin RANTES'i ve makrofaj inflamasyon proteini-1 ve kemokinleri sekrete eder. VIP de nöron koruyucu etkisini aktivite-bağımlı nörotrofik faktör ve aktivite-bağımlı nöron koruyucu proteini ve birçok sitokini içeren nöron koruyucu proteinleri sekrete etmek üzere astrositleri uyararak gösterir (21).

Parkinson hastalığı dopaminerjik nöronların dejenerasyonu sonucu dopamin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Bununla beraber dopamin replasmanı nörodejenerasyonu durduramamaktadır. Monoaminoksidaz-B enzimi ile nörotoksik bir bileşik olan MPP'ye (1-metil-4-fenilpridinium) dönüşen MPTP (1-metil-

4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropidin) bileşiğinin Parkinson hastalığını indüklediği gösterilmiştir (22,23). Bu toksik bileşiğin dopaminerjik nöronların mitokondrilerinde oluşması elektron transport zincirinin NADH dehidrogenaz enzimini inhibe etmektedir. MPTP'ye maruz bırakılan farelerde ONO-2506 adlı bileşiğin striatum ve substantia nigra dopaminin ve meta-boliti olan DOPAC'in azalmasını önlediği gösterilmiştir. Bu sonuç da ONO-2506'nın Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir (24,25).

Son zamanlarda doğal bitkisel ürünlerin yararlı etkilerini gösteren çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır. Pan ve ark. yeşil çayda bulunan polifenollerin dopamin geri emilimini önlediği saptanmıştır. Bu MPP geri emilimini de önler ve dopaminerjik nöronları korur (26).

Araştırmalar beynin diğer organlara göre daha az antioksidan kapasitesinin olduğunu göstermiştir. Bu da nöron korumada antioksidanların kullanılmasını gündeme getirmiştir. Melatonin (N – asetil – 5 - metoksitriptamin) serbest oksijen radikallerini yakalayıp, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutazı uyararak antioksidan etki gösterir (27-34). Nikotinin (1-metil-2-(3-piridil)pirolidin) bilinen tüm olumsuz etkilerine karşın SSS'de nöroprotektif etkinliğinin bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır. Alzheimerli hastalarda nikotinin bilişsel performansı arttırdığı gösterilmiştir (35-37). Major bir nikotin metaboliti olan nornikotinin beta-amiloide bağlanarak peptid agregasyonunu ve olasılıkla plak oluşumunu önlediği ya da peptid klirensini değiştirdiği iddia edilmiştir. Parkinson hastalığında da rodentlere uygulanan nikotinin presinaptik dopamin salınımını uyularak postsinaptik dopamin reseptör aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (38-43). Öte yandan nikotinin yararlı etkilerinin zararlı etkilerinden üstün olduğunu gösterilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir. Bilinen en iyi antioksidanlardan olan alfa-tokoferollerin NO'e bağlı sitotoksitesiteyi önlediği gösterilmiştir (44). Yine E vitamini uygulanmasından sonra Alzheimer hastalığının progresyonunun yavaşladığı bildirilmiştir (45).

In vitro deneysel çalışmalarda antikonvülzan ilaçlardan fenitoin, lamotrijin, lamotrijin benzeri yeni bir bileşik olan sipatrijin ve riluzol gibi moleküllerin nöroprotektif

etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Lamotrijinin fokal iskemiden sonra farklı beyin bölgelerinde serebroprotektif etkisinin olduğu birçok yayında bildirilmiştir. Adı geçen antikonvülzanlar bu etkilerini sadece glutamat salınımını azaltarak değil, aynı zamanda postsinaptik nörondaki voltaj kapılı sodyum ve kalsiyum kanallarını modüle ederek de göstermektedirler (3,46).

Topiramamat yeni anti-epileptik ilaçlardan biridir. Farmakolojik etkileri, GABA reseptörlerinin pozitif modülasyonu, kainat ve AMPA reseptör alt tiplerinin inhibisyonu ve sodyum kanal blokajıdır. Son çalışmalar topiramamatın anti-eksitotoksik özelliğe sahip olabileceğini göstermiştir. Çünkü motor nöron dejenerasyonunu önlemektedir. Ayrıca fokal serebral iskemide kanama sıklığını azalttığı da gösterilmiştir (47). Eksitotoksik yenidoğan fare modelinde topiramamat beyaz cevher ve korteks gelişiminde S-bromo-villardine karşı doza bağımlı uzun süreli koruma sağlamaaktadır. Topiramamatın sağladığı nöron koruma preoligo-dentrositlerin sağkalımının artmasını, nöronal apoptozun azalmasını, mikrogial aktivasyonun inhibisyonunu, astro-gliozisi ve nöbet aktivitesinin azalmasını içermektedir (48).

Antiepileptik bir molekül olan AMPA antagonisti talampanelin farelerde orta serebral arter oklüzyonu ile oluşturulan geçici serebral iskemiden sonraki infarkt volümünü anlamlı olarak azalttığı ve stroklu hastalarda nöroprotektif olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (49). Yeni geliştirilen ikinci jenerasyon bir AMPA antagonisti olan YM-872 (2,3-diookso-7-imidazol-1-yl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidrokinoksalin-1-yl-asetik asit) AMPA'ya bağlı nöronal kalsiyum iç akışını önleyerek nöroprotektif etki gösterir (50).

Eritropoetin (EPO) sinir sisteminin gelişiminde olduğu kadar hasarlanmaya yanıt ve tamir sürecinde de çok önemli rolleri olduğu gösterilmiş bir bileşiktir. Bir çok çalışmada EPO'nin apoptozu önlediği ve nöroprotektif olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yine deneysel çalışmalarda EPO'nun oksidatif stres ve etanole bağlı serebral hasarlanmada da nöroprotektif olduğu gösterilmiştir (51). Son yayınlar EPO'nun deneysel hipoksik-iskemik beyin hasarındaki nöroprotektif etki mekanizmasının apoptozla ilgili gen ekspresyonunu düzenlemek yolu ile olduğunu göstermiştir (52).

Sonuç olarak, nöron koruma amacıyla günümüzde birçok ajan denenmiş ve denenmektedir. Henüz nöron hasarını tamamen engelleyecek etkisi kanıtlanmış bir ajan gösterilememiştir. Bununla beraber çalışmaların sonuçları umut vericidir. Araştırmalar denenilen ajanlara optimum cevabın, hasardan sonraki en kısa sürede uygulandığında elde edildiğini göstermektedir. Ayrıca bu ajanlar hafif lezyonlar üzerinde ciddi lezyonlara göre daha etkin koruma sağlamaktadırlar. Nörodejenerasyonla giden birçok nörolojik hastalıkta hasarı erken dönemde önlemek hatta hasar oluşumunu tamamen engellemeyi sağlayan ajanlar üzerinde çalışmalar sürmektedir ve ileri dönemde tedavide kullanılmak üzere umut vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al. Neuroscience. Second edition. Massachusetts: Sinauer Associates Inc, 2001; 471-561.
2. Drian MJ, Bardoul M, Konig N. Blockade of ampa/kainate receptors can either decrease or increase the survival of cultured neocortical cells depending on the stage of maturation. *Neurochem Int* 2001;38:509-517.
3. Levi MS, Brimble MA. A review of neuroprotective agents. *Curr Med Chem* 2004;11:2383-2397.
4. Lee JM, Zipfel GJ, Choi DW. The changing landscape of ischaemic brain injury mechanisms. *Nature* 1999;399:7-14.
5. Kırış T, Görgülü A. Eksitör aminoasitler ve eksitotoksikite. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2005; 15:39-44.
6. Danysz W, Parsons CG, Mobius HJ, Stoffler A, Quack G. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease - a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotox Res* 2000;2:85-97.
7. Nozaki, K, Beal MF. Neuroprotective effects of L-kynurenine on hypoxia-ischemia and NMDA lesions in neonatal rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;12:400-407.
8. Popovic R, Liniger R, Bickler PE. Anesthetics and mild hypothermia similarly prevent hippocampal neuron death in an in vitro model of cerebral ischemia. *Anesthesiology* 2000;92:1343-1349.
9. Miura Y, Grocott HP, Bart RD, Pearlstein RD, Dexter F, Warner DS. Differential effects of anesthetic agents on outcome from near-complete but not incomplete global ischemia in the rat. *Anesthesiology* 1998;89:391-400.
10. Kawaguchi M, Kimbro JR, Drummond JC, Cole DJ, Kelly PJ, Patel PM. Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia. *Anesthesiology* 2000;92:1335-1342.
11. Fox C, Dingman A, Derugin N, et al. Minocycline confers early but transient protection in the immature brain following focal cerebral ischemia-reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:1138-1149.
12. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365:663-670.
13. Rutherford MA, Azzopardi D, Whitelaw A, et al. Mild hypothermia and the distribution of cerebral lesions in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2005;116:1001-1006.
14. Coulborne F, Grooms SY, Zukin RS, et al. Hypothermia rescues hippocampal ca1 neurons and attenuates down-regulation of the ampa receptor glur2 subunit after forebrain ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:2906-2910.
15. Jones NM, Bergeron M. Hypoxic preconditioning induces changes in hif-1 target genes in neonatal rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:1105-1114.
16. Ley D, Oskarsson G, Bellander M, et al. Different responses of myocardial and cerebral blood flow to cord occlusion in exteriorized fetal sheep. *Pediatr Res* 2004; 55:568-575.
17. Plaisant F, Clippe A, Vander Stricht D, et al. Recombinant peroxiredoxin 5 protects against excitotoxic brain lesions in newborn mice. *Free Radic Biol Med* 2003;34:862-872.
18. Mahura IS. Cerebral ischemia-hypoxia and biophysical mechanisms of neurodegeneration and neuroprotection effects. *Fiziol Zh* 2003;49:7-12.
19. Zou JY, Crews FT. Tnf-alpha potentiates glutamate neurotoxicity by inhibiting glutamate uptake in organotypic brain slice cultures: neuroprotection by nf-kappa-b inhibition. *Brain Res* 2005;1034:11-24.
20. Husson I, Rangon CM, Lelievre V, et al. BDNF-induced white matter neuroprotection and stage-dependent neuronal survival following a neonatal excitotoxic

- challenge. *Cereb Cortex* 2005 Mar;15:250-261.
21. Dejda A, Sokolowska P, Novak JZ. Neuroprotective potential of three neuropeptides PACAP, VIP and PHI. *Pharmacological Reports* 2005;57:307-320.
 22. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983;219:979-980.
 23. Heikkila RE, Hess A, Duvoisin RC. Dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine in mice. *Science* 1984;224:1451-1453.
 24. O'Callaghan JP, Miller DB, Reinhard JF Jr. Characterization of the origins of astrocyte response to injury using the dopaminergic neurotoxicant, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Brain Res* 1990;521: 73-80.
 25. Francis JW, Von Visger J, Markelonis GJ, Oh TH. Neuroglial responses to the dopaminergic neurotoxicant 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in mouse striatum. *Neurotoxicol Teratol* 1995;17:7-12.
 26. Pan T, Fei J, Zhou X, Jankovic J, Le W. Effects of green tea polyphenols on dopamine uptake and on MPP+ -induced dopamine neuron injury. *Life Sci* 2003;72:1073-1083.
 27. Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC, et al. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr Top Med Chem* 2002;2:181-197.
 28. Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D, Tan DX, Burkhardt S. Free radical-mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 2001;939:200-215.
 29. Baydas G, Ercel E, Canatan H, Donder E, Akyol A. Effect of melatonin on oxidative status of rat brain, liver and kidney tissues under constant light exposure. *Cell Biochem Funct* 2001;19:37-41.
 30. Reiter RJ, Garcia JJ, Pie J. Oxidative toxicity in models of neurodegeneration: responses to melatonin. *Restor Neurol Neurosci* 1998;12:135-142.
 31. Okatani Y, Wakatsuki A, Reiter RJ, Miyahara Y. Melatonin reduces oxidative damage of neural lipids and proteins in senescence-accelerated mouse. *Neurobiol Aging* 2002;23:639-644.
 32. Baydas G, Ercel E, Canatan H, Donder E, Akyol A. Effect of melatonin on oxidative status of rat brain, liver and kidney tissues under constant light exposure. *Cell Biochem Funct* 2001;19:37-41.
 33. Hass U, Lund SP, Hougaard KS, Simonsen L. Developmental neurotoxicity after toluene inhalation exposure in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21:349-357.
 34. Burmistrov SO, Arutyunyan AV, Stepanov MG, Oparina TI, Prokopenko VM. Effect of chronic inhalation of toluene and dioxane on activity of free radical processes in rat ovaries and brain. *Bull Exp Biol Med* 2001;132:832-836.
 35. Sahakian B, Jones G, Levy R, Gray J, Warburton D. The effects of nicotine on attention, information processing, and short-term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *Br J Psychiatry* 1989;154:797-800.
 36. Newhouse PA, Sunderland T, Tariot PN, et al. Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychopharmacology* 1988;95:171-175.
 37. Newhouse PA, Potter A, Kelton M, Corwin J. Nicotinic treatment of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2001; 49:268-278.
 38. Imperato A, Mulas A, Di Chiara G. Nicotine preferentially stimulates dopamine release in the limbic system of freely moving rats. *Eur J Pharmacol* 1986;132:337-338.
 39. Ferger B, Kuschinsky K. Biochemical studies support the assumption that dopamine plays a minor role in the EEG effects of nicotine. *Psychopharmacology* 1997;129:192-196.
 40. Lichtensteiger W, Hefti F, Felix D, Huwyler T, Melamed E, Schlumpf M. Stimulation of nigrostriatal dopamine neurons by nicotine. *Neuropharmacology* 1982;21:963-968.
 41. Kelton MC, Kahn HJ, Conrath CL, Newhouse PA. The effects of nicotine on Parkinson's disease. *Brain Cogn* 2000;43:274-282.
 42. Fagerstrom KO, Pomerleau O, Giordani B, Stelson F. Nicotine may relieve symptoms of Parkinson's disease. *Psychopharmacology* 1994;116:117-119.
 43. Newhouse PA, Potter A, Levin ED. Nicotinic system involvement in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Implications for therapeutics. *Drugs Aging* 1997;11:206-228.
 44. Osakada F, Hashino A, Kume T, Katsuki H, Kaneko S, Akaike A. Neuroprotective effects of alpha-tocopherol on oxidative stress in rat striatal cultures. *Eur J Pharmacol* 2003;465:15-22.
 45. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for

- Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997;336:1216-222.
46. Topal AE, Yıldırım A, Pamukçu Ö, Ölmez G. Aort cerrahisinde fenitoin ile spinal kord korunması. *Dicle Tıp Dergisi* 2004;31:7-14.
47. Pappalardo A, Liberto A, Patti F, et al. Neuroprotective effects of topiramate. *Clin Ter* 2004;155:75-78.
48. Sfaello I, Baud O, Arzimaogluo A, et al. Topiramate prevents excitotoxic damage in the newborn rodent brain. *Neurobiol Dis* 2005;20:837-848.
49. Erdo F, Berzsenyi P, Andrasi F. The AMPA-antagonist talampanel is neuroprotective in rodent models of focal cerebral ischemia. *Brain Res Bull* 2005;66:43-49.
50. Stone TW, Addae JI. The pharmacological manipulation of glutamate receptors and neuroprotection. *Eur J Pharmacol* 2002;447:285-296.
51. Kumral A, Tugyan K, Gonenc S, et al. Protective effects of erythropoietin against ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and oxidative stress in the developing C57BL/6 mouse brain. [Brain Res Dev Brain Res](#) 2005; 160:146-156.
52. Kumral A, Genç S, Özer E, et al. Erythropoietin down-regulates bax and DP5 proapoptotic gene expression in neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Biol Neonate* 2006;89:205-210.