

Bölüm 2

GLENFATİK SİSTEM

Engin DÜZ¹
Özlem DÜZ²

GİRİŞ

Canlılığın temel yapı taşı olan hücrelerin, intrasellüler ve extrasellüler sıvı kompartmanlarındaki bileşenlerinin denge içerisinde olması homeostazis olarak tanımlanmaktadır. Homeostazis, hücrenin yaşamsal fonksiyonlarının sürdürülebilmesinde oldukça önemli dengeli bir kararlılık halidir(1). Sıvı fazlalığının ve interstisyel kompartmanda çözünen materyallerin eliminasyonu homeostazis için önemlidir. İnterstisyel alandaki çözünmüş materyallerin, proteinlerin ve sıvıların, sistemik dolaşıma sokulması ise lenfatik sistem vasıtasıyla gerçekleşmektedir(2).

Periferik dokularda genel olarak, intravasküler sıvı komponentinin ve içerdiği kolloidal materyallerin dokulara geçişi hidrostatik basınç farkıyla olmaktadır. Kapiller arteryel yataktaki yüksek olan hidrostatik basınç, interstisyel alandaki basıncın daha düşük olması nedeniyle akım gradienti yaratmaktadır. Bu akım gradienti, intravasküler sıvı ve kolloidal komponentinin, interstisyel aralığa geçişinde ana mekanizmayı oluşturmaktadır. İnterstisyel sıvının bir kısmı, kapiller venöz yapının terminallerindeki basıncın daha düşük olması nedeniyle oluşan akım gradienti ile sistemik venöz yapıya geçiş sağlar. İnterstisyel sıvının ve kolloidal içeriğinin büyük bir kısmı ise, bağ dokusunda bulunan ve tek katlı yassı epitel hücreleri ile dōşeli lenfatik vasküler ađ tarafından toplanır. Bu lenfatik vasküler ađ, bazı yerlerde birleşerek genişler ve lenf nodlarına drene olur. Lenf nodlarından çıkan damarlar daha sonra sistemik venöz yapıya drene olur. Dokunun metabolik aktivitesi arttıkça, lenfatik drenaj kanallarında da artış olmaktadır (3).

¹ Uzm. Dr., Burdur Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniđi, msffe@hotmail.com

² Uzm. Dr., Burdur Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniđi, ozlemeroz@yahoo.com

Yüksek metabolik hıza sahip olan santral sinir sisteminin (SSS), atık eliminasyonunu nasıl yaptığı konusunda, yakın zamana kadar tatmin edici bir bilgiye sahip değildik. Hatta uzun yıllar boyunca SSS' nin lenfatik drenaj sisteminin olmadığı görüşü hakim olmuştur(4,5). SSS'nin lenfatik sisteminin varlığına yönelik ilk çalışmaları Paolo Mascagni'nin 1877 yılında yapmış olduğu çalışmalarda görmekteyiz. Paolo Mascagni kitabında, dura mater üzerindeki lenfatik damar yapısını göstermiştir(6). Mascagni sonrası iki yüzyıl boyunca bu konuyla ilgili çalışmalar derin bir karanlığa gömülmüştür. Magnus Gustaf Retzius ve Axel Key'in derlediği makalede, beyin lenfatik sistemin olmadığını ayrıntılı açıklamaları, nöroimmünoloji ile ilgili yanlış algının oluşmasında büyük katkı sağlamıştır(7,8). Daha sonra Lecco, Mascagni'nin çalışmalarını incelenmiş ve dural lenfatik damarların varlığını doğrulamıştır(9). SSS'nin lenfatik sisteminin varlığını daha bilimsel verilerle ortaya koymak için elektron mikroskopisi kullanılmış ve çalışmalar sonucunda meninkslerin yüzeyinde oval şekilli, meningeal lenfatik damarların açıldığı porlar saptanmıştır. Bu porlara meningeal stoma adını vermişlerdir. Stomaların, prelenfatik kapiller yapının parçası olduğu ileri sürülmüştür(10).

Yapılan tüm bu çalışmaların sonucunda elde edilen veriler, SSS' nin periferik dokulardan farklı ve eşsiz bir lenfatik ağa sahip olduğunu göstermektedir. Astroglial hücreler tarafından oluşturulan ve perivasküler kanal ağlarına sahip bu lenfatik sistem, glenfatik sistem olarak tanımlanmıştır. Bu sistem, metabolik hızı yüksek SSS' den metabolitlerin atılımını sağlamanın yanısıra, nörotransmitterlerin, glukozun, lipidlerin ve aminoasitlerin doku içerisine transportunda önemli rol oynamaktadır(11).

Glenfatik sistemi anlayabilmek için SSS' in sıvı kompartmanlarının ve bu kompartmanlar arasındaki bariyer yapılarının iyi bilinmesi gerekmektedir. Serebral yapı dört ana sıvı kompartmanından oluşur. Bunlar beyin-omurilik sıvısı(BOS), interstisyel sıvı, intrasellüler sıvı ve intravasküler sıvı kompartmanlarıdır. Bu kompartmanların biyokimyasal ve iyonik içeriklerini regüle eden ve serebral dokunun korunmasında rol alan iki ana bariyer istemi bulunmaktadır. Bunlar kan-beyin bariyeri ve kan-BOS bariyeridir(12). Serebral sıvı kompartmanlarından, interstisyel sıvı (hücre dışı) %12-20, intrasellüler (hücre içi) %60-68, BOS %10, intravasküler sıvı (kan) %10 oranında bulunmaktadır(13,14).

BEYİN-OMURİLİK SIVISI(BOS)

BOS lateral ventrikül, 3.ventrikül ve 4. ventrikül içerisinde bulunan koroid pleksuslardan üretilir. Ventrikül yüzeyini döşeyen endim hücrelerinde, beyin parankiminde ve spinal sinir kılıflarında da üretilebilmektedir. Koroid pleksus, ventrikül içerisinde döşeyen endimal epitel, altındaki destek dokusu ve fenestralı vasküler endotelin oluşturduğu genişleme ile oluşur. Tek katlı küboidal epitel yapısına sahip koroid plexus, aslında pia materin, ventrikül içine uzanımıdır. Bazal membran üzerinde, kıvrımlı ve vaskularize bir yapıdır(15,16). Ayrıca koroid pleksusun epitel hücre yüzeyleri villuslarla kaplıdır. Bu villuslar bir tane primer siliyaya sahip olabildiği gibi, küçük hareketli siliya kümelerine de sahip olabilmektedir(17,18).

Kan ve BOS arasında kan-BOS bariyeri bulunmaktadır. Bariyeri oluşturan ana komponent koroid pleksus epitel hücreleridir. Epitel hücreleri arasında tight junction'lar bulunmaktadır. Bariyerin diğer parçası olan kapiller endotel hücreleri arasında tight junction'lar bulunmamaktadır. Kan-BOS bariyerini oluşturan koroid epitel hücrelerinin arasındaki tight junctionlar, suda çözünen moleküllerin diffüzyonu kontrol eder. Koroid pleksus epitel hücre membranında BOS üretiminde işlev gördüğü düşünülen aquaporin 4(AQP4) bulunmaktadır ve AQP4 vasıtasıyla koroid plexus, BOS üretiminde rol almaktadır (19, 20). BOS üretiminin merkezinde, koroid pleksus epitel hücrelerinin apikal membranında bulunan $Na^+ /K^+ ATPaz$ pompaları bulunmaktadır(17,21). Bu pompa epitel hücresinden intraventriküler BOS'a aktif olarak Na^+ pompalar ve epitel hücrelerinin bazolateral membranı boyunca Na^+ için transmembran gradyan oluşturur(22, 23). $Na^+ /K^+ ATPaz$ pompalarının aktive ettiği kaskad, koroid plexus epiteli boyunca, ventriküllere Na^+ , Cl^- ve HCO_3^- hareketi oluşturur. Bu hareket, suyu apikal zar boyunca aynı yönde hareketlendiren bir osmotik gradyana sebep olur(17,21). Osmotik gradyanın oluşturduğu su akışı esas olarak apikal zardadır. Ancak daha küçük bir oranı ise koroid plexus epitel hücrelerinin bazolateral membranında yer alan, yüksek su geçirgenliğine sahip AQP1 kanalları aracılığıyla olmaktadır(24, 25, 20).

Oluşan BOS, lateral ventriküllerden foramen monro yoluyla 3. ventriküle geçer ve oradan aquaduct sylvii yoluyla da 4. ventriküle geçiş sağlar. 4. ventrikülden foramen luschka'lar ve magendi yoluyla, beyin sapı çevresindeki bazal sisternalara ve oradan subaraknoid alana geçer. Subaraknoid boşluktan perivasküler alana ve buradan beyin parankimine geçiş yaparak interstisyel sahanın yıkanmasını sağlar(11).

MİKROVASKÜLER YAPI VE NÖROVASKÜLER ÜNİTE

Serebral doku, internal karotid arter ile anterior sirkülasyondan, vertebral arterler vasıtasıyla posterior sirkülasyondan beslenir. Vertebral arterlerin birleşerek oluşturduğu basiller arterin terminal dalı olan posterior serebral arter, posterior komminikan arter vasıtasıyla internal karotid arter ile bağlantı kurar. Bu bağlantılar sayesinde anterior sirkülasyon, posterior sirkülasyon ile ilişki içerisindedir. Genel olarak anterior sirkülasyon neokorteksin beslenmesini sağlarken, posterior sirkülasyon beyin sapının ve serebellumun beslenmesini sağlamaktadır(26).

Serebral kortikal yüzeye ulaşan arterler, subaraknoid boşluğa ve oradan subpial boşluğa penetre olurlar. Subpial arterler serebral parankime girerek penetran arteriyollere dönüşürler(27). Penetran arteriyoller parankim içerisinde ilerlerken çevrelerinde perivasküler boşluk oluştururlar. Bu subaraknoid boşluğa Virchow-Robin alanı denir ve bu alanı BOS doldurur. Virchow-Robin alanların medial duvarı vasküler yapı ile, lateral duvarı ise astrosit endfeet'leriyle komşudur. İki duvarında internal yüzeyi leptomeningeal hücreler ile kaplıdır. Perivasküler boşluğun sadece basal laminadan oluştuğu kapiller seviyeden önce Virchow-Robin boşluğu kaybolur ve daha sonra postkapiller venüllerin etrafında tekrar ortaya çıkar(28,11).

Bazal lamina; laminin, fibronektin, tip IV kollajenden oluşan ince bir hücre dışı matris tabakasıdır. Bu tabaka endotel hücrelerini, perisitleri ve astrositleri birbirinden ayırır. Nörovasküler üniteyi oluşturan bu hücreler adezyon molekülleri vasıtasıyla bazal laminanın hücre dışı matrisine sıkı bir şekilde bağlıdırlar. Hücre dışı matrisin gözenekli yapısı BOS akımına karşı minimal direnç sağlar(13, 28).

SSS'nin vasküler yapısının en önemli özelliklerinden birisi, parankimal tüm arteriyollerin ve venüllerin astrositik endfeet'lerle çevrili olmasıdır. Vasküler yapıyı çepeçevre saran perivasküler boşluğun dış duvarını astrositik endfeet'ler oluşturmaktadır. Nörovasküler ünitenin komponentleri olan astrositik endfeet'ler, bazal lamina, vasküler endotel hücreleri ve perisitler, SSS'de kan- beyin bariyerini oluşturmaktadır. Bariyerdeki ana molekül transportunu kısıtlayıcı komponent, tight junction'larla bağlı vasküler endotel hücreleridir. Kompartmanlar arasında su geçişinde önemli rol oynayan kan-beyin bariyerinin esas komponenti astrosit endfeet'lerdir. Çünkü AQP4'ün en fazla olduğu yer buradur(13 28).

Astrositler, gliyal hücre grubundan olan hücrelerdir. Protoplazmik ve fibröz olmak üzere iki çeşit tipi bulunur. Fibröz astrositler beyaz cevher içerisinde bulunan, uzun uzantılara sahip tiptir. Protoplazmik astrositler ise kısa uzantıları olan ve gri cevher içerisinde yer alan hücrelerdir(29). Bu hücreler end-feet'lerindeki AQP4 kanallarıyla, kan- beyin bariyerinde su ve suda çözünen materyallerin interstisyel sahaya geçişinde rol alarak, nöron için gerekli enerji substratlarını sağladığı gibi, interstisyel sıvının detoksifikasyonunda da görev alırlar(30).

Glenfatik sistemde AQP kanalları önemli yer tutmaktadır. İlk kez Agre ve ark. tarafından Rh faktörü ile ilgili yapılan çalışmalar sırasında tanımlanmıştır(31). Çalışmalar sonrası Human Genome Organization tarafından 1997 yılında yüksek su geçirgenliğine sahip bu kanallara aquaporin adı verilmiştir(32). Diffüzyon ile iki taraflı su geçişi gerçekleşir ancak AQP' ler osmotik gradient ile kontrol edilen tek taraflı su geçişine izin verirler(31). Burada özellikle AQP4 üzerinde durulması gerekmektedir. AQP4 astroglial hücrelerde, ventriküllerin endepimal hücrelerinin bazolateral membranında, akciğerlerde, retinada ve çizgili kas sarkolemmasında, kapiller ve venöz damarların duvarlarında ve vasopressin salgılayan nöronların çevresinde bulunmaktadır. Serebral doku içerisinde glial hücrelerde bulunmaktadır ancak nöronlarda bulunmamaktadır. Periarteriyel subaraknoid bölgedeki BOS ve BOS'da çözünen maddelerin, interstisyel aralığa, kan-beyin bariyerini aşarak geçebilmesi AQP4 sayesinde olabilmektedir.(33,34). AQP4 kompartmanlar arasında su geçişinde rol aldığı gibi, astrosit migrasyonunda ve nöroeksitasyonda da fonksiyon görmektedir(20).

GLENFATİK SİSTEM

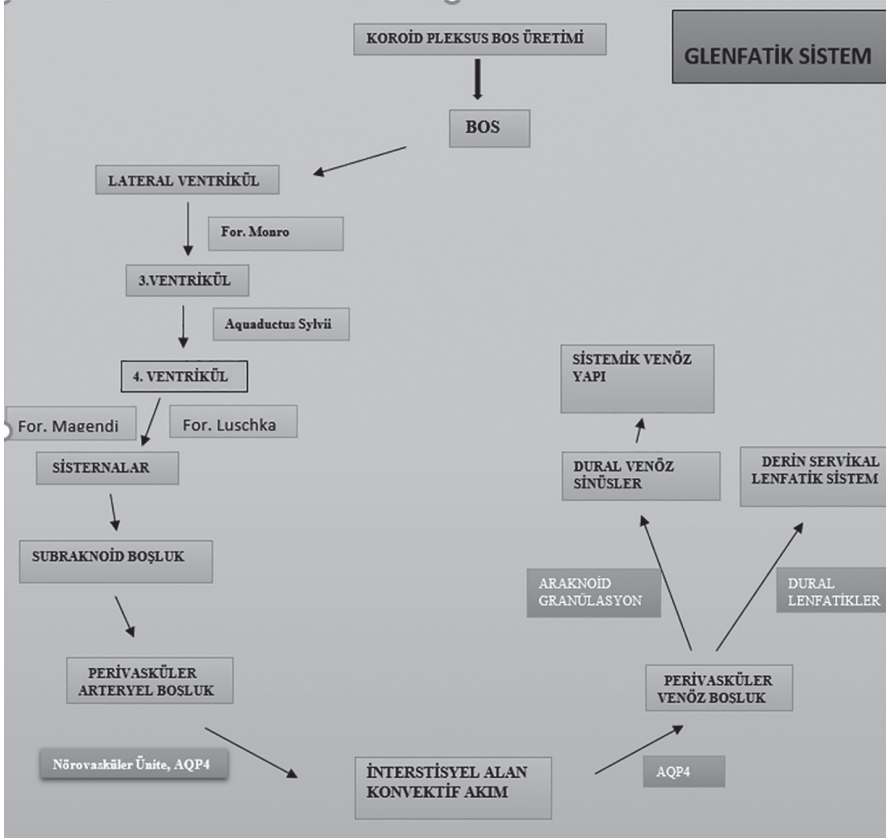
Koroid plexustan devamlı BOS üretimi, ventriküller içinden sisternal boşluklara ve ordan subaraknoid alana BOS'un akışını sağlayan bir basınç gradiyenti oluşturur. Ayrıca solunumsal ritim ve kardiyak outputların serebral arterlerde oluşturduğu pulsatif etkinin pial arterler boyunca oluşturduğu dalgalar, BOS akışında destekleyici unsurlardır(35,36). Tüm bu itici güçler BOS' u subaraknoid boşluktan perivasküler alana (Virchow-Robin aralığı) yönlendirir. Perivasküler alan gevşek bir fibröz matrise sahiptir ve bu gevşek fibröz matris BOS'un perivasküler alanda hareketine düşük bir direnç gösterir. Bu düşük direnç BOS'un perivasküler alanda rahat hareket etmesini sağlar. Daha önce, perivasküler

boşluğun lateral duvarını astrositik endfeet'lerin oluşturduğunu belirtmiştik. Astrositik endfeetlerin uç kısımlarında yer alan AQP4 kanalları perivasküler alandaki BOS'u interstisyel alana geçişini sağlar(34,37).

İnterstisyel aralığa geçen BOS'un hareketi konveksiyonel bir harekettir. Bu konuda, BOS' un basınçla interstisyel aralıktaki hareketinin oluştuğunu savunan görüşler bulunmakla birlikte, diffüzyonun bu sıvı hareketinde rol aldığını savunan görüşlerde mevcuttur. Ama üçüncü bir görüş olarak, BOS ve içerisinde çözünen maddelerin hareketinin hem basınç hem de diffüzyon dinamikleri ile olduğunu öne süren konveksiyonel taşınım modeli daha geniş kabul görmüştür(38).

İnterstisyel aralıktaki konvektif sıvı akımı, perivenöz boşluğa yönelir ve bu bölgede göllenmeye başlar. İnterstisyel aralıktan perivenöz boşluğa, BOS ve içerdiği metabolitlerin geçişi, yine astrositik endfeet'lerdeki AQP4 kanalları üzerinden gerçekleşmektedir(39). Perivenöz boşluktan subaraknoid alana geçen BOS, araknoid granülasyon yoluyla venöz sisteme dahil olur. Araknoid granülasyonlar valf mekanizması ile çalışır ve non-selektif sıvı absorpsiyonunu sağlar. Absorpsiyon mekanizması basınç farkına bağlı gelişir ve metabolik olarak aktif bir süreç değildir. İntrakranial basınç eşik değerinin üzerine çıktığında emilim başlar. Serebral venöz sinüslere emilen BOS bu yol ile sistemik venöz yapıya katılır(40).

Glenfatik sistemle ilişkili olduğu düşünülen diğer bir lenfatik drenaj sistemi ise dural lenfatik damarlardır. Meninkslerde, sagittal ve transvers sinüslerle aynı yönde pozisyonlanan bu lenfatik damarların, kalvaryumun apeksi düzeyinde daha az sayıda olduğu ve kapak yapısı içermediği bilinmektedir. Ancak kafa tabanında durum tam tersine dönmekte, sayısal olarak artmakta ve seyrekte olsa tek yönlü kapak yapılarına sahip olmaktadır. Bu lenfatik damarlar kafatabanı düzeyinde, optik sinir ile optik kanaldan, trigeminal sinirin V1 dalı ile superior orbital fissürden, V2 dalı ile foramen rotundumdan, V3 dalı ile foramen ovale-den, juguler forameninden glossofarengus, accessorius'a eşlik ederek makromolekülleri derin servikal lenf nodlarına taşır(41). Glenfatik sistemin çalışma prensibi Şekil 1' de gösterilmiştir.



Şekil 1. Glenfatik Sistem

GLENFATİK AKIŞ, UYKU, İNTERTİSYEL HACİM, NORADRENALİN

Serebral metabolizmanın aktivitesi uyku sırasında %25 oranında azalır. Uyku sadece serebral doku için enerji tasarrufu sağlayan bir süreç değildir. Yapılan çalışmalar uyanıklık sırasında glenfatik sistemin baskılandığını, uyku ve anestezi halinde iken aktive olduğunu göstermiştir(42,43). Glenfatik aktivitenin göstergelerinden biri interstisyel sıvı volümüdür. İnterstisyel sıvı volümü uyanıklık halinde % 13-15 arasında iken, anestezi esnasında ve uyku sırasında hacmi %22-24'e yükseldiği yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir(43). Sonuç olarak uyku, interstisyel sıvı hacmini arttırarak, konvektif sıvı hareketine olan direnci azaltmakta ve uyanıklık sırasında artmış olan serebral metabolizmanın metabolitlerinin ve nörotoksik ürünlerinin interstisyel sistemden uzaklaştırmasını sağlamaktadır(44).

Konvektif interstisyel sıvı akışında, interstisyel boşluğun hacminin geniş olması, akıma olan direnci azaltmaktadır. Sellüler hacimde meydana gelen artış, interstisyel alanın völümünde düşüğe neden olur. Buna bağlı olarak konvektif akım azalır ve durma noktasına gelir. Bu dinamikleri domine eden ana itici güç noradrenalindir. Yapılan deneysel çalışmalar noradrenalinin uyanıklık sırasında glenfatik sistemi baskıladığı göstermiştir. Noradrenalinin salınımı hücrel fraksiyonun volümünü arttırarak interstisyel volümü azaltmaktadır ve sonuçta BOS' un konvektif akımını kısıtlamakta, sonuç olarak glenfatik sistem baskılanmaktadır. Ayrıca noradrenalinin, koroid pleksus epitel hücreleri üzerinde oluşturduğu etki ile BOS üretimini azaltması, glenfatik sistemi baskılamasındaki diğer bir mekanizmadır. Sonuç olarak noradrenalin glenfatik sistemin dinamiklerinin ana düzenleyicisidir(44,45).

GLENFATİK SİSTEM DİSFONKSİYONLARI

Glenfatik sistemin işleyiş yolları üzerinde gelişen disfonksiyonlar ve blokajlar, çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Normal işleyen bir sistemin bilinmesi, disfonksiyonlarının ortaya çıkaracağı patolojik durumların anlaşılması ve bu konuda yapılan çalışmalarla bilgi havuzumuzun genişlemesi, hastalıkların tedavisine ciddi katkılar sağlayacaktır.

Fizyolojik bir süreç olan yaşlanmada, glenfatik sistemin fonksiyonlarında ciddi bir düşüş meydana gelmektedir. Astrositik hipertrofi yaşlanmayla beraber artar ve reaktif gliosis süreci hızlanır ve bu süreç glenfatik sistemin disfonksiyonuna neden olur(46,47). Sağlıklı bir nörovasküler ünite de astrositik endfeet'ler perivasküler boşluğun lateral duvarını oluşturur ve AQP4 kanalları astrositik endfeet'lerde yoğunlaşmış olarak bulunurlar. Bu AQP4 polarizasyonu yaşlanmayla bozulur ve düzensiz dağılarak polarizasyon kaybına uğrar. Bundan dolayı interstisyel alana sıvı akışı sekteye uğrar ve glenfatik sistemde disfonksiyon gelişir(48). Ayrıca yaşlanma ile penetran pial arter duvarında sertleşme meydana gelir. Sertleşen vasküler duvar yapısı, arteriyel pulsasyonları azaltır. Arteriyel pulsasyonların perivasküler boşluktaki BOS'un hareketinde itici güç oluşturduğu gözünde bulundurulduğunda, yaşlanmanın bu mekanizmayla glenfatik disfonksiyon oluşturduğu görülmektedir. Ek olarak yaşlanmayla BOS basıncında ve üretiminde meydana gelen düşüşler glenfatik sistemin daha fazla disfonksiyonuna neden olur(38).

Tip 2 diyabet hastalığında oluşan vasküler hasar, BOS akışında artışa neden olmakla beraber intersellüler alandan sıvı çıkışında azalmaya neden olmaktadır.

Dolayısıyla intersellüler alandaki nörotoksik metabolitlerin temizlenmesi yaşılamaktadır. Özellikle hipokampal ve hipotalamik bölgedeki bu dengesizliğin öğrenme ve hafıza başta olmak üzere kognitif işlevlerde regresyonlara neden olduğu bilinmektedir(49).

Temelde tüm nörodejenatif hastalıklar, kümelenmiş proteinlerin birikimi ile karakterize hastalıklardır. Bunlardan alzheimer hastalığının patofizyolojisinin tüm yönleriyle bilinmesi ve glenfatik sistem ile olan ilgisinin ortaya konulması, hastalığın tedavisine ışık tutacaktır. Alzheimer hastalarının otopsi materyallerinden yapılan çalışmalarda, amiloid plakların ve nörofibriller yumakların varlığı ortaya konulmuştur(50). Moleküler çalışmalarda elde edilen veriler, amiloid plakların ana komponentini amiloid beta(A β), nörofibriller yumakların ise ana komponentini tau proteininin oluşturduğunu göstermiştir. Hastalık patolojisine sadece parankimal lezyonlar değil aynı zamanda amiloid mikroanjiopatilerde eşlik etmektedir. A β proteini nöronal aktivite tarafından regüle edilen, amiloid precursor proteinin(APP) β -sektetaz ile proteolizi sonucunda oluşmaktadır. Diğer bir APP proteolizinde rol oynayan enzim ise α -sektetaz olup, α -sektetaz ile gelişen proteolizde p3 fragmanı oluşmaktadır. Alzheimer hastalığında β -sektetaz üzerinden gelişen proteolitik kaskad, daha aktif olmaktadır ve A β peptid birikiminde artış yaşanmaktadır. Ayrıca oluşan A β 'nın glenfatik sistem tarafından temizlenme mekanizmasında bozukluk gelişmektedir(51,52). Tau proteini ise akson ve dentritlerdeki transportta önemli rol alan mikrotubul proteinlerinin organizasyonunda, stabizasyonunda esas görev alan bir proteindir. Kısaca tau proteini hücre morfolojisini korumakta ve aksonal transportta rol almaktadır(53). Bu proteinin sentezi sonrası değişikliklere uğraması fosforilasyon ve nitrasyon kaskadları ile olmaktadır. Alzheimer hastalığının oluşmasında, hiperfosforile ve nitrasyona uğramış tau proteininin, mikrotubule bağlanamaması önemli rol oynamaktadır. Mikrotubullere bağlanamayan ve kendi kendilerine bağlanan tau proteinleri, düz ve helikal filamenler oluşturmakta ve tau agregatlarına dönüşmektedir. Agregatların entorhinal korteks, hipokampus, parahipokampus, amygdala, kortikal asosiasyon alanları ve buralara projekte olan subkortikal çekirdeklerde birikmesi Alzheimer hastalığının semptomatolojisini belirlemektedir(50,51). Ayrıca tau agregatlarının oluşmasına bağlı gelişen patolojik tablo, bazı fronto-temporal demans tipleri, kortikobazal ganglionik dejenerasyon, progresif supranükleer palsi gibi pek çok sayıda diğer dejeneratif hastalıklar da görülebilmektedir(54).

A β 'nin üretimi uyanıklık durumunda en yüksek seviyededir. Çünkü nöronal aktivite uyanıklık esnasında en yüksek seviyededir. Aynı zamanda beta amiloid sadece nöronlarda değil oligodendrositlerde ve bunların öncül hücrelerinde de üretilebilmektedir. Hızlı bir metabolik sürecin ürünlerinden olan ve yoğun olarak üretilen A β için interstisyel alan dinamikleri özellikle alzheimer hastalığı için oldukça önemlidir(55,56). Glenfatik sistem aktivitesinde meydana gelen düşüş, A β 'nın birikimine neden olarak nörodejeneratif hastalıkların oluşmasına zemin oluşturmaktadır. A β en çok serebral arteriyel yapılarda birikir. Ancak perivasküler boşluktan interstisyel aralığa kadar BOS' un akış yönündeki tüm alanlarda birikebilmektedir. Periarteriyel birikim, A β 'dan zengin BOS'un yeniden sirkülasyona girmesine sebep olmaktadır(57).Sonuç olarak vasküler amiloidoz glenfatik BOS sirkülasyonunun yavaşlamasına, A β 'nin birikimin hızlanmasına ve buna bağlı BOS akımının daha da fazla azalmasına varan kaskadın oluşmasına sebep olmaktadır. BOS stazına ve agregatların oluşturduğu obstrüksiyona sekonder, perivasküler boşluğun genişlemesi(genişlemiş Virchow-Robin aralığı) alzheimer ve alzheimer dışı demansda da görülen anormalliklerdir(58, 59). Özellikle myelin açısından yoğun olan bölgeler, konvektif interstisyel sıvı akışlarındaki obstrüksiyonlardan en çok etkilenen alanlardır. Bu durum lökoensefalopati, subkortikal enfarktlar, serebral otozomal dominant arteriyopati gibi vasküler hastalıkların, öncelikle beyaz cevheri etkilemesini açıklayabilir(60).

Diğer bir nörodejeneratif hastalık, dopaminergic nöron kaybı ile giden Parkinson hastalığıdır. Yapılan çalışmalar dopaminin, striatal astrositlerin proliferasyonunda rol aldığını göstermiştir. Astrositik proliferasyonda rol alan dopaminergic etkinin, glenfatik sistemin önemli bir komponenti olan AQP4 aracılığıyla olduğu gösterilmiştir(61). Ayrıca parkinson hastalığında yanlış katlanmış α -sinüklein agregatları olan lewy cisimciklerinin, BOS ve interstisyel sıvıda bulunduğu bilmektedir. Glenfatik sistemin yetersizliği bu agregatların yoğunluğunu arttırarak hastalığın progresyonunda etkili olmaktadır(62).

Nöromyelitis optika, demyelinizasyonla karakterize görme ve parezilerle seyreden, optik sinir ve spinal kordu tutan inflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda AQP4 otoantiklorları tespit edilmiştir. Lezyonların olduğu bölgelerden yapılan immünohistokimyasal analizler AQP4 yokluğunu göstermiştir(63).

Yapılan çalışmalar tekrarlayan kafa travmalarının ya da tek seferde oluşan orta ya da ciddi kafa travmalarının progresif nörodejeneratif süreci başlattığını

göstermiştir. Travmatik beyin hasarı A β peptidin ve MAP-tau'nun proteolitik ürünü olan C-taunun üretimini indüklemektedir(64,65). İleri sürülen hipotezler, interstisyel alandaki tau'nun oluşturduğu agregatların ek tau'yu da alana çekerek nörofibriller yumaklar oluşturduğu ve bununda prion benzeri bir yayılıma sebep olduğunu öne sürmektedir. Postravmatik bu süreçler ile birlikte oluşan agregatlar, glenfatik sistemi bloke ederek uzun dönemde nörodejeneratif süreci tetikleyebilmektedir(66).

SONUÇ

Yakın zamana kadar santral sinir sistemin lenfatik drenaj sistemin olmadığı yönünde genel bir görüş hakimdi. Ancak yapılan çalışmalar bu konuda radikal bir paradigma değişikliğine neden oldu ve süreç bu alanın anlaşılması yönünde çalışmalara ivme kattı. Çalışmalar sonrasında glenfatik sistemin çalışma prensiplerinin aydınlatılması noktasındaki adımlar, nörodejenatif hastalıklarda, travmatik beyin hasarlarında ve birçok SSS patolojilerinde bu sistemin önemini ortaya çıkardı. Dolayısıyla gelecek perspektifimizde, bu hastalıkların tedavisinde ciddi anlayış değişikliklerine neden olabilecek glenfatik sistem, eşsiz ve çok özel bir yapısı ile uzun yıllar karanlıkta kalan ve daha çok aydınlatılmayı bekleyen bir alan olarak önümüzde durmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ganong WF. The general and cellular basis of medical physiology, In: Review of Medical Physiology, Ganong WF(Ed.). *Nineteenth Edition*. Stamford Connecticut, USA: Appleton&Lange; 1999. pp. 1-46.
2. Liao S, Padera TP. Lymphatic function and immune regulation in health and disease. *Lymphatic Research and Biology*. 2013;11:136-43.
3. Gartner LP. Circulatory System, In: Textbook of Histology, Gartner LP(Ed.). *Fourth Edition*, Philadelphia, PA, USA: Elsevier; 2017. pp; 287-310.
4. Wang Z, Ying Z, Bosy-Westphal A, et al. Evaluation of specific metabolic rates of major organs and tissues: Comparison between nonobese and obese women. *Obesity*. 2012;20 (1), 95-100.
5. Taş F, Erdoğan E. Sıçan ependim hücrelerinde Aquaporin 4 kanallarının immünohistokimyasal dağılımı ve glimfatik sisteme etkisi. *Ahi Evran Medical Journal*. 2020;4(2), 41-47
6. Bucchieri F, Farina F, Zummo G, et al. Lymphatic vessels of the dura mater: A new discovery? *Journal of Anatomy*. 2015;227, 702-703.
7. Lecco V. Di una probabile modificazione delle fissure linfatice della della parte dei seni venosi della dura madre. *Archives Italian Otorhinolaryngology*. 1953;64, 287-96.
8. Sandrone S, Moreno-Zambrano D, Kipnis J, et al. A (delayed) history of the brain lymphatic system. *Nature Medicine*. 2019;25(4):538-540.

9. Diren F, Civelek E, Kabataş S. Beyin immünolojisi ve kafa travmalarında nöroinflamasyon. *Türk Nöroşirurji Dergisi*. 2020;30(2), 209-216.
10. Li J, Zhou J, Shi Y. Scanning electron microscopy of human cerebral meningeal stomata. *Annals of Anatomy*. 1996;178, 259-261.
11. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, et al. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochemical Research*. 2015;40(12), 2583-2599.
12. Johanson CE, Duncan J, Klinge PM, et al. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Research*. 2008;5:10.
13. Thrane AS, Rangroo Thrane V, Nedergaard M. Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema. *Trends Neurosciences*. 2014;37:620-628.
14. Johanson CE. Choroid plexus - Cerebrospinal fluid circulatory dynamics: Impact on brain growth, metabolism, and repair. *Neuroscience in Medicine*. 2008; pp:173-200
15. Keep RF, Jones HC. A morphometric study on the development of the lateral ventricle choroid plexus, choroid plexus capillaries and ventricular ependyma in the rat. *Brain Research Developmental Brain Research*. 1990;56, 47-53.
16. Rakunt C, Şahin C: Beyin omurilik sıvısı. *Türkiye Klinikleri*. 1987;7: 73-80.
17. Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. *Physiological Reviews*. 2013;93:1847-92.
18. Banizs B, Pike MM, Millican CL, et al. Dysfunctional cilia lead to altered ependyma and choroid plexus function, and result in the formation of hydrocephalus. *Development*. 2005;132:5329-39.
19. Oshio K, Watanabe H, Song Y, et al. Reduced cerebrospinal fluid production and intracranial pressure in mice lacking choroid plexus water channel Aquaporin-1. *FASEB Journal*. 2005;19:76-78.
20. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14:265-277.
21. Brown P, Davies S, Speake T, et al. Molecular mechanisms of cerebrospinal fluid production. *Neuroscience*. 2004;129:957-70.
22. Davson H, Segal MB. The effects of some inhibitors and accelerators of sodium transport on the turnover of ²²Na in the cerebrospinal fluid and the brain. *The Journal Physiology*. 1970;209:131-153.
23. Segal MB, Burgess AM. A combined physiological and morphological study of the secretory process in the rabbit choroid plexus. *Journal of Cell Science*. 1974;14:339-350.
24. Praetorius J, Nielsen S. Distribution of sodium transporters and aquaporin-1 in the human choroid plexus. *American Journal of Physiology Cell Physiology*. 2006;291:C59-67.
25. Nielsen S, Smith BL, Christensen EI, et al. Distribution of the aquaporin CHIP in secretory and resorptive epithelia and capillary endothelia. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United State America*. 1993;90:7275-7279.
26. Prince E, Ahn S. Basic vascular neuroanatomy of the brain and spine: what the general interventional radiologist needs to know. *Seminars in Interventional Radiology*. 2013;30:234-9.
27. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2011;12:723-38.
28. Del Zoppo GJ, Moskowitz M, Nedergaard M: The Neurovascular Unit and Responses to Ischemia. *Stroke*. 2015;90-101
29. Yüncü M. *Histobul*. Adana: Çokurova Nobel Tıp Kitabevi; 2014. p. 135-37.

30. Colombo JA, Reisin HD. Interlaminar astroglia of the cerebral cortex: A marker of the primate brain. *Brain Research*. 2004;1006 (1), 126–131
31. Preston GM, Carroll TP, Guggino WB, et al. Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science (New York, N.Y.)*. 1992;256, 5055, 385-7.
32. Bhattacharjee H, Carbrey J, Rosen BP. Drug uptake and pharmacological modulation of drug sensitivity in leukemia by AQP9. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;322, 3, 836-41.
33. Agre P, Kozono D. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. *FEBS letters*, 2003;555, 1, 72-8.
34. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, et al. 2012. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Science Translational Medicine*. 2012;4, 147ra111.
35. Klose U, Strik C, Kiefer C. Detection of a relation between respiration and CSF pulsation with an echoplanar technique. *Journal Magnetic Resonance Imaging*. 2000;11:438–444.
36. Yamada S, Miyazaki M, Yamashita Y, et al. Influence of respiration on cerebrospinal fluid movement using magnetic resonance spin labeling. *Fluids Barriers of the CNS*. 2013;10:36.
37. Iliff JJ, Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system?. *Stroke*. 2013;44:S93–5.
38. Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, Venkataraman A, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF interstitial fluid exchange in the murine brain. *The Journal of Neuroscience*. 2013;33(46), 18190–18199.
39. Murtha LA, Yang Q, Parsons MW, et al. Cerebrospinal fluid is drained primarily via the spinal canal and olfactory route in young and aged spontaneously hypertensive rats. *Fluids Barriers CNS*. 2014;11:12.
40. Symss NP, Oi S. Theories of cerebrospinal fluid dynamics and hydrocephalus Historical trend. *J Neurosurgery Pediatrics*. 2013; 11:170- 177.
41. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. "The *Journal of Experimental Medicine*, 2015;212(7):991-999.
42. Madsen PL, Schmidt JF, Wildschjødzt G, et al. Cerebral O₂ metabolism and cerebral blood flow in humans during deep and rapid-eye-movement sleep. *Journal of Applied Physiology*. 1991;70:2597–2601.
43. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342:373–7
44. O'Donnell J, Zeppenfeld D, McConnell E, et al. 2012. Norepinephrine: a neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance. *Neurochemical Research*. 2012; 37, 2496–2512.
45. Nilsson C, Lindvall-Axelsson M, Owman C. Neuroendocrine regulatory mechanisms in the choroid plexus-cerebrospinal fluid system. *Brain Research Reviews*. 1992;17:109–138.
46. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Annals of Neurology*. 2014:1–17
47. Sabbatini M, Barili P, Bronzetti E, et al. Age-related changes of glial fibrillary acidic protein immunoreactive astrocytes in the rat cerebellar cortex. *Mechanisms Ageing and Development*. 1999;108:165–172.
48. Nielsen S, King LS, Christensen BM, et al. Aquaporins in complex tissues. II. Subcellular distribution in respiratory and glandular tissues of rat. *The American Journal Physiology*. 1997; 273(5), C1549-C61.

49. Jiang Q, Zhang L, Ding G, et al. Impairment of the glymphatic system after diabetes. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2016; 37(4),1326- 37
50. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer's disease changes. *Acta Neuropathologica*. 1991;82:239-59.
51. Meraz-Rios MA, Lira-De Leon KI, Campos-Pena V, De Anda-Hernandez MA, Mena-Lopez R. Tau oligomers and aggregation in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2010;112:1353-67.
52. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nature reviews*. 2007; 8:101-12.
53. Sjöberg MK, Shestakova E, Mansuroğlu Z, et al. Tau protein binds to pericentromeric DNA: a putative role for nuclear tau in nucleolar organisation. *Journal of Cell Science*. 2006;119:2025-34.
54. Ludolph AC, Kassubek J, Landwehrmeyer BG, et al. Reisenburg Working Group for Taupathies with Parkinsonism. Taupathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options. *European Journal of Neurology*. 2009;16:297-309.
55. Bero AW, Yan P, Roh JH, et al. Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid-beta deposition. *Nature Neuroscience*. 2011; 14:750-756.
56. Skaper SD, Evans NA, Rosin C, et al. Oligodendrocytes are a novel source of amyloid peptide generation. *Neurochemical Research*. 2009; 34:2243-2250.
57. Sagare AP, Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular dysfunction and faulty amyloid beta-peptide clearance in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012; 2(10): a011452.
58. Ferrer I. Cognitive impairment of vascular origin: neuropathology of cognitive impairment of vascular origin. *Journal of the Neurological Science*. 2010;299:139-149.
59. Thal DR, Grinberg LT, Attems J. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain. *Experimental Gerontology*. 2012;47:816-824.
60. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*. 1996;383:707-710.
61. Kuppens E, Gleiser C, Brito V, et al. AQP4 expression in striatal primary cultures is regulated by dopamine--implications for proliferation of astrocytes. *The European journal of neuroscience*. 2008;28, 11, 2173-82.
62. Li JY, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nature Medicine*. 2008;14:501-503.
63. Foglio E, Rodella LF. Aquaporins and Neurodegenerative Diseases. *Current Neuropharmacology*. 2010;8, 2, 112-21.
64. Irimia A, Wang B, Aylward SR, et al. Neuroimaging of structural pathology and connectomics in traumatic brain injury: Toward personalized outcome prediction. *Neuroimage Clinical*. 2012;1:1-17.
65. Zemlan FP, Jauch EC, Mulchahey JJ, et al. C-tau biomarker of neuronal damage in severe brain injured patients: Association with elevated intracranial pressure and clinical outcome. *Brain Researc*. 2002;947:131-139.
66. Guo JL, Lee VM. Seeding of normal Tau by pathological Tau conformers drives pathogenesis of Alzheimer-like tangles. *The Journal of Biological Chemistry*. 2011;286:15317-15331.