



## INVITED REVIEW

### Glenfatik sistemin yapısı, fonksiyonları ve klinik açıdan önemi

Tansu Kuşat<sup>1\*</sup>, Emrah Sur<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Geliş: 27.10.2020, Kabul: 30.03.2021  
\*tansuvelkusat@hotmail.com.tr

### The structure, functions and clinical significance of the glymphatic system

**Eurasian J Vet Sci, 2021, 37, 4, 313-323**  
DOI: 10.15312/EurasianJVetSci.2021.357

#### Öz

Glenfatik sistem, yeni keşfedilen bir atık temizleme sistemidir. Merkezi sinir sisteminden (MSS) metabolitlerin ve çözünen proteinlerin aktif bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlar. Astrositler ve bunların sitoplazmik uzantılarında yer alan Aquaporin-4 su kanalları (AQP-4) tarafından oluşturulan bu sistem benzersiz bir perivasküler kanal ağına sahiptir. Bu sistemin uyku sırasında aktivite göstermesi ve uyanık olma sürecinde fonksiyon göstermemesi dikkat çekici bulunmuştur. Mevcut sistemin uyku durumunda fonksiyon göstermesi ve buna bağlı olarak MSS'den nörotoksik atık ürünlerin uzaklaştırılması biyolojik uyku ihtiyacının önemini ortaya koymaktadır. Glenfatik sistem kavramı nispeten yeni bir kavram olduğundan, bu derlemede temel yapısal unsurlarını, fonksiyonlarını ve belli bazı nörodegeneratif hastalıklarla olan ilişkisine bakarak klinik açıdan önemini değerlendireceğiz. Ayrıca, çeşitli hastalıklarda fonksiyonun baskılandığını ve glenfatik sistemdeki işlevsel yetersizliğin ne gibi hastalıklara sebep olabileceğini gösteren çalışmalar hakkında bilgi vereceğiz.

**Anahtar kelimeler:** Glenfatik sistem, merkezi sinir sistemi, aquaporin-4

#### Abstract

The glymphatic system is a newly discovered waste cleaning system. It provides active removal of metabolites and soluble proteins from the central nervous system (CNS). This system, formed by Aquaporin-4 water channels (AQP-4) located on astrocytes and their cytoplasmic extensions, has an unlike perivascular canal network. It is remarkable that this system is active during sleep and cannot act during the wakefulness process. The functioning of the current system in sleep state and the removal of neurotoxic waste products from the CNS accordingly reveal the importance of the biological requirement for sleep. Since the concept of the glymphatic system is a relatively new concept, we will evaluate its clinical significance in this review by looking at its basic structural elements, functions, and relationship with some certain neurodegenerative diseases. We will give information about some research showing that various diseases causing the functional impairment of the glymphatic system and also which diseases the functional impairment of the glymphatic system may cause.

**Keywords:** Glymphatic system, central nervous system, aquaporin-4



## Giriş

Homeostazis, organizmayı oluşturan hücrelerin yaşaması ve fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için gerek hücre içi gerekse hücrelerin içinde yer aldıkları ortamın sıvı bileşenlerinin sabit bir denge içerisinde tutulmasıdır. Biyodenge olarak da adlandırılan bu dinamik kararlılığın devam edebilmesi için vücut sıvılarının tamponlama özellikleri, böbrekler ya da akciğerler gibi çok sayıda mekanizma söz konusudur. Zira sağlıklı bir yaşamın sürdürülebilmesi için hücrelerin iç ve dış ortamlarındaki sıvı dengesindeki kararlılık son derece önemlidir (Ganong 1999). Periferik organlarda, kanın sıvı kısmı ve içerdiği koloidal maddeler kılcal damarların yüksek basınçlı arteriyel ucundan hidrostatik basınç farkı nedeniyle dokulara geçer. Doku sıvısının bir bölümü yine kılcal damarların bu kez daha düşük basınçta sahip venöz ucundan kan dolaşımına geçerken büyük bir bölümü içerdiği koloidal maddelerle birlikte bağ dokuda kör uçlarla başlayan ve tek katlı yassı epitel ile döşeli lenfatik damar ağı tarafından toplanır. Birbirleri ile birleşen ve giderek genişleyen bu damarlar içerisindeki sıvı önce yolları üzerindeki lenf yumrularına, ardından da lenf yumrularından çıkan lenfatik damar ağı yoluyla dolaşımdaki kana aktarılır. Sonuçta doku sıvısının fazlası lenfatik damar ağı sayesinde kan dolaşımına geri döndürülür (Gartner 2017). Lenf damarlarının yoğunluğu dokunun metabolik aktivitesiyle ilişkili olmasına rağmen yüksek metabolik aktiviteye sahip olan merkezi sinir sistemine (MSS) ait olan beyin, beyincik ve omuriliğin uzun yıllardır lenfatik damarlardan yoksun olduğu düşünülmüştür (Wang ve ark 2012, Taş ve

Erdoğan 2020). Son yıllarda farelerde yapılan deneysel çalışmalar neticesinde MSS'ni kaplayan meningeal tabakaların en dış kısmında bulunan dura materde lenfatik damarların bulunduğu bildirilmiştir (Aspelund ve ark 2015, Louveau ve ark 2015). Ancak MSS'de lenfatik damarların keşfi aslında çok daha eski zamanlara kadar uzanmaktadır. 1787 yılında İtalyan Doktor Paolo Mascagni, serebral dura mater'deki lenfatik damarların varlığını "Lymphaticorum Corporis Humani Historia et Ichonographia" kitabında göstermiştir (Bucchieri ve ark 2015). Günümüzde Viyana'daki Josephinum Tıp Müzesi'nde sergilenen ve insan vücudu parçaları ile organlarının balmumu modellerinin anatomik hassasiyetine rağmen, MSS meninkslerinde lenfatik damarların bulunduğu iddiası zaman içinde gözden düşerek unutulmuştur (Lukic ve ark 2003). Neredeyse iki yüzyıl sonra, başka bir İtalyan bilim insanı Lecco, Mascagni'nin örneklerini inceledikten sonra lenfatik damarların keşfinin doğruluğunu ortaya koymuştur (Lecco 1953, Diren ve ark 2020). Daha sonraki yıllarda Csanda ve ark (1960), MSS'nin drenajında rol oynayan bir lenfatik bağlantının varlığını tarif etmişlerdir. Ancak bu eserler çağdaşları tarafından şüpheyle karşılanmıştır. Geçen yüzyılın sonunda Li ve ark (1996), daha güçlü bilimsel verileri ortaya koyabilmek adına elektron mikroskopu tekniğini kullanarak, serebral meninkslerin yüzeyinde meningeal stoma adını verdikleri meningeal lenfatik damarların açıldığı küçük delikler keşfedildiğini ve bunların serebral prelenfatik kılcal sistemin bir parçası olduklarını iddia etmişlerdir. Bununla birlikte, mevcut metodoloji göz önüne alındığında, serebral meninkslerin mezotel hücreleri arasın-

Tablo 1. Glenfatik sistemin keşfiyle ilgili kronolojik çalışmalar

Paulo Mascagni (1787)	Serebral dura materdeki lenfatik damarların varlığını "Lymphaticorum Corporis Humani Historia et Ichonographia" kitabında göstermiştir
Lecco (1953)	Mascagni'nin örneklerini incelemiş ve lenfatik damarların keşfinin doğruluğunu ortaya koymuştur.
Csanda ve ark (1960)	MSS'nin drenajında rol oynayan bir lenfatik bağlantının varlığını tarif etmişlerdir
Li ve ark (1996)	Elektron mikroskopu tekniğini kullanarak, serebral meninkslerin yüzeyinde meningeal stoma adını verdikleri meningeal lenfatik damarların açıldığı küçük delikler keşfedildiğini ve bunların serebral prelenfatik kılcal sistemin bir parçası olduklarını iddia etmişlerdir
Aspelund ve ark - Louveau ve ark (2015)	Farelerde yapılan deneysel çalışmalar neticesinde MSS'ni kaplayan meningeal tabakaların en dış kısmında bulunan dura materde lenfatik damarların bulunduğu bildirilmiştir

da lokalize olan yuvarlak-oval yapıdaki küçük deliklerin (Li ve ark 1996) aslında lenfatik damarların açıldığı yapılar olup olmadığından emin olamamışlar ve bu nedenle de MSS'deki lenfatik damarların keşfedilmesine dair net bir bilginin elde edilmesi uzun zaman almıştır. Glenfatik sistemin keşfiyle ilgili kronolojik gelişmelerin özeti Tablo 1'de verilmiştir.

Glenfatik sistem, yeni keşfedilen makroskopik atık temizleme sistemidir. MSS'den çözünür proteinlerin ve metabolitlerin etkili bir şekilde uzaklaştırılmasını sağlayan ve astroglial hücreler tarafından oluşturulan bu sistem, organizmada başka hiçbir dokuda bulunmayan benzersiz bir perivasküler kanal ağına sahiptir. Sistem atıkların uzaklaştırılmasının yanı sıra glikoz, lipitler, beyindeki sinyal iletimiyle ilişkili aminoasitler ve nörotransmitter maddeler gibi atık olmayan maddelerin doku içinde taşınmasına/dağıtılmasına da yardımcı olmaktadır (Thrane ve ark 2013, Jessen ve ark 2015, Lundgaard ve ark 2015, Jessen ve ark 2017, Louveau ve ark 2017).

Glenfatik sistem ilginç bir şekilde uyku sırasında fonksiyon göstermekte ve uyanık olma halinde büyük ölçüde etkisiz kalmaktadır. Bu nedenle tüm türler arasında biyolojik uyku ihtiyacı, beyin  $\beta$ -amiloid maddesi de dahil olmak üzere potansiyel nörotoksik atık ürünlerin ortadan kaldırılmasına olanak sağlaması bakımından önem arz etmektedir (Jessen ve ark 2015, Jessen ve ark 2017, Brodziak ve ark 2017).

#### *Merkezi sinir sistemi (MSS)*

Beyin, beyincik, beyin kökü ve omurilik'ten oluşan merkezi sinir sistemi organları meninksler olarak da adlandırılan üç zarla kuşatılarak korunmaktadır. Bunlardan en dışta yer alan dura mater en kalın ve en sert katmandır. Dura'nın dış yüzü, kafatasının periosteumu ile kaynaşmıştır. Bu zar büyük kan damarları, sinirler ve lenfatikler içerir. Bu zarın hemen altında Araknoid adı verilen ikinci bir zar katmanı daha yer alır. Bu zarın örümcek ağına benzer uzantıları en içte yer alan ve organlarla temas eden Pia mater ile birleşir. Bu zarlarla ilişkili olarak, omurlar ile dura mater arasında epidural boşluk, dura mater ile araknoid arasında subdural boşluk ve araknoid ile pia mater arasında da subaraknoid boşluk adı verilen boşluklar bulunur. Subaraknoid boşluk beyin omurilik sıvısını (BOS) içeren boşluktur (Ovale ve Nahirney 2013). Beyinde dört sıvı kompartmanı bulunmaktadır. Bunlar; beyin-omurilik sıvısı (BOS), intersitisyel sıvı, hücre içi sıvı ve kan damarlarıdır (Jessen ve ark 2015). BOS lateral, üçüncü ve dördüncü ventriküllerin içini döşeyen özelleşmiş ependimal epitel ile bunun altındaki destek doku ve bu dokuda yer alan fenestralı damar endotelinin birlikte oluşturduğu genişleme sonucunda koroid pleksuslar tarafından üretilir (Keep ve Jones 1990).

Koroid pleksuslar, merkezi sinir sisteminde yer alan boşluklar içerisindeki pia mater uzantılarıdır. Tek katlı kübik epitel ile döşeli bu yapılar oldukça zengin bir damar ağına sahip-

tirler (Banizs ve ark 2005, Damkier ve ark 2013). Merkezi sinir sisteminde iki önemli kan-doku bariyerinden birisi olan kan-BOS bariyerinin oluşumuna katılan koroid pleksus epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri sayesinde özellikle suda çözünür moleküllerin paraselüler difüzyonu da kontrol edilmiş olur. Bariyer işlevinin yanı sıra koroid pleksus epitel hücrelerinin salgı işlevi sayesinde BOS üretilir. Koroid pleksus epitel hücrelerinin bariyer ve salgı işlevleri, iyonların ve besin maddelerinin BOS'a aktarılmasına ve zararlı maddelerle metabolik artıkların BOS'tan uzaklaştırılmasına olanak sağlayarak kan ile BOS arasındaki madde alışverişini kontrol eder. Böylece oldukça hassas bir dengede fonksiyonlarını sürdüren MSS hücreleri ve bu fonksiyonlar için gerekli olan BOS bileşimi korunmuş olur. MSS organları ile kan arasındaki madde geçişini kontrol eden kan-beyin bariyeri ise zonula okludenslerle birbirine sıkıca bağlı endotel hücreleri ve bu hücrelerin üzerine oturdukları kalın bir bazal membran ile söz konusu bu kapalı kapillar yapısını kuşatan protoplazmik astrositlerin oluşturduğu hücresel kılıftan meydana gelmiştir. Bu morfolojik yapılar tarafından oluşturulan fiziksel geçirgenlik bariyeri sayesinde besin maddelerinin MSS'ye kontrollü geçişi sağlanırken, sistem için zararlı olabilecek kan kökenli moleküllerin girişinin de önüne geçilmiş olur (Johanson ve ark 2008, Engelhardt ve Sorokin 2009, Gartner 2017).

Kan-beyin bariyeri, kan damarı endotel hücreleri tarafından oluşturulurken, kan-BOS bariyeri esas olarak koroid pleksus epitel hücreleri tarafından oluşturulmaktadır (Damkier ve ark 2013). Memelilerde kranial boşluk içindeki toplam sıvı hacminin %10'unu içeren BOS (Thrane ve ark 2014) kanallar veya foraminaller ile bağlanan dört ventrikül içinden beyin, beyincik ve omuriliğin subaraknoid boşluğuna akmaktadır. Bu boşluktan beyin parankimine perivasküler olarak nüfuz eden BOS, MSS'den çıkmadan ve lenfatik sisteme akmadan önce beyni drene etmektedir (Jessen ve ark 2015).

#### *Merkezi sinir sisteminin (MSS) vasküler yapısı*

Beynin damarlaşma sisteminin kendine özgü özellikleri bulunmaktadır (Kulik ve ark 2008). Arteriyel serebral dolaşım, sırasıyla iç karotis arterler ve vertebral arterler aracılığıyla ön ve arka serebral dolaşımdan oluşur. Kortikal yüzeydeki serebral arterler, BOS içeren subaraknoid boşluk ve subpial boşluktan geçen pial arterlere kadar uzanır (Zhang ve ark 1990, Zlokovic 2014).

Pial arterlerin beyin parankimine giren kolları Virchow-Robin boşlukları olarak bilinen paravasküler bir boşluk içerisinde MSS dokusunun derinlerine doğru yol alırlar (Kulik ve ark 2008). Virchow-Robin boşlukları BOS ile dolu durumdur. Bu boşluğun iç duvarı damarlar, dış duvarı ise perivasküler astrositlerin sitoplazmik uzantıları tarafından oluşturulan leptomeningeal hücre tabakası ile sınırlandırılmıştır (Jessen ve ark 2015).



Aslında, MSS damar sisteminin en önemli özelliklerinden birisi de beyin parankimindeki tüm arteriollerin, kılcak damarların ve venüllerin astrositlerin sitoplazmik uzantılarıyla çevrili olmasıdır. Bu sitoplazmik uzantıların son uçları, damarları halka şeklinde çevreler ve bir tünele benzeyen paravasküler boşluğun dış duvarını oluştururlar. Pial arterlerin beyin parankimi içerisinde daha derine inen ve gittikçe çapları küçülen kollarının etrafındaki Virchow-Robin boşlukları da daralır ve damar endotelinin bazal laminasına yaklaşıp. Böylece, Virchow-Robin boşluğu, paravasküler alanda sadece bazal laminanın bulunduğu kısımda devam eder ve kılcak seviyeden önce de ortadan kalkar. Bazal lamina, esas olarak laminin, fibronektin, tip IV kollajenden oluşan heparin sülfat, proteoglikan ve diğer bileşenlerin de bulunduğu ince bir hücre dışı matris tabakasıdır (Thrane ve ark 2014, Del Zoppo ve ark 2016). Bu tabakanın gözenekli yapısı nedeniyle bazal lamina BOS akışına karşı minimum direnç göstermekle birlikte glenfatik sistemin temel unsurlarından biri olan paravasküler boşluklar enerji substratının iletilmesi/taşınması ve kan akışının düzenlenmesi açısından da önemli yerlerdir (Del Zoppo ve ark 2016).

#### *Glenfatik sistem*

Glenfatik sistem, insan vücudunun fonksiyonel sistemleri arasında son yıllarda en çok çalışılan sistemlerden biri olmuştur (Jessen ve ark 2015). MSS'deki atık maddelerin, parankim dokusu boyunca ISF ile birlikte paravasküler boşlukta seyreden BOS'a aktarılacak ortamdan uzaklaştırıldığı bildirilmiştir. BOS'a aktarılan bu maddeler ardından önce dural lenfatiklere, oradan da boyundaki periferik lenfatik damarlar yoluyla servikal lenf düğümlerine taşınmaktadır (Bradbury ve ark 1981, Cserr ve ark 1981, Bradbury ve Westrop 1983, Abbott 2004, Sykova ve Nicholson 2008). Iliff ve ark (2012) farelerde yapmış oldukları bir çalışmada paravasküler boşluğu, ISF'de çözünen maddelerin temizlenmesi için işlev gören bir yol olarak tanımlamıştır. Bu paravasküler yol, gliyal hücrelere bağımlılığı ve periferik lenfatik sistemle fonksiyonel benzerliği nedeniyle "Glenfatik Sistem" olarak adlandırılmıştır (Iliff ve ark 2013, Mendelson ve Larrick 2013, Jessen ve ark 2015, Brodziak ve ark 2017).

Bazı maddelerin BOS'a verilmesi ile yapılan çalışmalarda, BOS'un periarteriyel boşluklar boyunca MSS organlarına girdiğini, intersitisyel alanda ISF ve çözünen maddelerle karıştığını ve sonuçta ISF'nin MSS'den uzaklaştırılmak üzere paravenöz boşlukları takip ettiği gösterilmiştir (Iliff ve ark 2012, Taş ve Erdoğan 2020). Söz konusu sistemin keşfedilmesinden bu yana paravasküler yolun fizyolojik fonksiyonu ve bazı hastalıklardaki olası rolü hakkında önemli araştırmalar yapılmıştır (Bacyinski ve ark 2017).

#### *Glenfatik sistemin histolojik yapısı*

Paravasküler glenfatik drenaj sistemi periarteriyel yol, ast-

rositler üzerindeki aquaporin-4 (AQP-4) su kanalları ve perivenöz yol üzerinden fonksiyonlarını yerine getirmektedir. Periarteriyel yol aracılığıyla subaraknoid ve sisternal boşluklardaki BOS ve çözünür maddelerin MSS'ne taşınması sağlanır. Daha sonra bu sıvı ve maddeler, paravasküler astrositlerin sitoplazmik uzantılarının damarlar etrafındaki boşluğu sınırlayan uç noktalarında yer alan AQP-4 su kanalları aracılığıyla intersitisyel alana geçer ve burada ISF ile BOS arasında madde değişimi gerçekleşir (Iliff ve ark 2012).

BOS'un MSS'ne toplu hareketi, nihayetinde periferik boşluklar içinde toplamak amacıyla ISF ve bu sıvıda çözülmüş maddenin konvektif akışını harekete geçirir. Bunun sonucunda paravenöz yol üzerinden ISF ve çözünür maddelerin MSS'den çıkışı sağlanır. BOS subaraknoid alan içine girdikten sonra,  $\beta$ -amiloid gibi çözünen maddeler, araknoid granülasyonlar (Araknoid villusların dura matere doğru yapmış olduğu çıkıntılar), meningeal lenfatik damarlar veya kranial ve omurilik sinirleri boyunca kafatasından çıkar. Son olarak lenf düğümlerine ve ekstrakraniyal sistemik dolaşıma taşınır. Bununla birlikte, sıvıların bir kısmı periarteriyel boşluklar yoluyla beyne yeniden dönebilir (Louveau ve ark 2017, Taş ve Erdoğan 2020).

#### *Glenfatik transportun araçları*

BOS'un periarteriyel boşluklar boyunca taşınması, ardından beyin parankimi boyunca konvektif hareketi ve paravenöz boşluk boyunca servikal lenf sistemine çıkışı kompleks ve enerji gerektiren bir işlemdir.

Glenfatik taşımada rol oynayan yapısal oluşumlar ve faktörler;

- 1- Astrositler
- 2- AQP-4 su kanalları
- 3- Normal BOS üretimi ve taşınması
- 4- İntersitisyel alan hacmi
- 5- Uyarılma durumu
- 6- Hidrolik itici güçler ve toplu akıştır (Benveniste ve ark 2019).

#### *1-Astrositler*

Astrositler, sitoplazmik uzantılarıyla nöronları ve kan damarlarını kuşatan bir glial hücre türüdür (Abbott ve ark 2006). Morfolojik ve fonksiyonel olarak oldukça heterojen olan bu hücrelerin protoplazmik ve fibröz tiplerinin yanı sıra sadece yüksek primatların korteksinde gözlenen ve damarlara temas eden son uçlarının belirgin genişlemeler yaptığı variköz tipleri de bulunmaktadır (Colombo ve ark 1995, Colombo ve Reisin 2004, Oberheim ve ark 2009, Sosunov ve ark 2014). Bu hücrelerin iyonların, metabolitlerin ve nörotransmitter maddelerin hücre dışı konsantrasyonlarının düzenlenmesinde rol oynadıkları bilinmektedir (Walz 1989, Vernadakis 1996). Ayrıca bu hücreler nöronlara besin temini, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin düzenlenmesi gibi pek çok hayati fonksiyonları da üstlendikleri bildirilmektedir.

dir (Verkhatsky ve Parpura 2015). Tüm bu fonksiyonlarının yanı sıra MSS'deki kan damarlarını çevreleyen perivasküler astrositlerin sitoplazmik uzantılarının paravasküler boşluğu sınırlayan son uçlarında aquaporin-4 (AQP4) su kanallarının bulunduğu gösterilmiştir. Bu kanalların glenfatik akışın kolaylaştırılmasında önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (Mat-hiisen ve ark 2010, Taş ve Erdoğan 2020).

#### 2-AQP-4 su kanalları

AQP'ler, sıvı taşınmasında rol oynayan küçük, hidrofobik ve membran boyunca uzanan protein tabiatında su kanallarıdır. (Verkman ve Mitra, 2000). Bugüne kadar memelilerde en az 13 AQP ve daha düşük organizmalarda 300'den fazla AQP bulunmuştur (Agre ve ark 2002). AQP4; beyin, beyincik, omurilik ve optik sinirde en çok bulunan su kanalıdır. Bu kanallar MSS'de sıvı homeostazisinin kontrol etmekte görevlidir (Nielsen ve ark 1997, Rash ve ark 1998, Mader ve Brinberg 2019). Bu su kanalları çoğunlukla astrositlerin sitoplazmik uzantılarının kan damarlarının etrafındaki paravasküler boşluğu sınırlayan son uçlarında yer alırlar (Verkman ve ark 2006)

#### 3-Normal BOS üretimi ve taşınması

BOS koroid pleksus ve supependimal damar ağı tarafından üretilir. Üretilen BOS bazal sisternalar ve serebral hemisferleri kaplayan subaraknoid boşluğa taşınır ve buradan da periarteriyel boşluklara girer. MSS organlarının parankim dokusu içerisinde Virchow-Robin boşluklarında ilerleyen sıvı, astrositlerin paravasküler boşluğu sınırlayan sitoplazmik uzantılarının uç kısımları üzerinde bulunan aquaporin-4 (AQP4) su kanalları tarafından, periarteriyel alandan intersitisyel alana taşınır. İntersitisyel sıvı ile karışan BOS çözünmüş metabolik atıkları ortamdaki uzaklaştırarak yine astrositlerin sitoplazmik uzantılarının son uçlarında bulunan AQP4 kanalları aracılığıyla perivenöz boşluklara geçerek yoluna devam eder (Iliff ve ark 2012, Aspelund ve ark 2015).

#### 4-İntersitisyel alan hacmi

Normal koşullar altında sağlıklı ve uykuda olmayan bir bireyde intersitisyel alan hacmi normal beyin hacminin yaklaşık %20'si kadar olup bu durum çözünen maddelerin glenfatik sistemle taşınmasını kısıtlayıcı bir faktördür. Kemirgenlerde yapılan bir çalışmada uyku sırasında kortekste ölçülen intersitisyel alan hacminin %40-60 oranında arttığı ortaya konulmuştur. Artan intersitisyel alan hacminin daha fazla BOS'un glenfatik sisteme gireceği ve atık drenajının daha etkin bir biçimde gerçekleşeceği anlamını taşıdığı ileri sürülmektedir (Xie ve ark 2013).

#### 5-Uyarılma durumu

Glenfatik sistemin en ilgi çekici özelliklerinden birisi de uyku esnasında ya da anestezi altında  $\beta$ -amiloid maddesi de dahil olmak üzere tüm metabolik atık maddelerin ortamdaki daha hızlı ve etkin bir biçimde uzaklaştırılmasıdır (Xie ve ark 2013).

#### 6-Hidrolik itici güçler ve toplu akış

Beyinde çözünmüş maddelerin taşınmasını sağlayan fiziksel güçlere ilişkin tartışmalar günümüzde de devam etmektedir. Bazı çalışmalar, "adveksiyon" olarak adlandırılan ve çözünen maddenin moleküler ağırlığından bağımsız olarak sıvıların basınçla yönlendirilen toplu hareketi sayesinde glenfatik atık taşınmasını desteklerken, bazıları da difüzyon kuvvetlerinin süreçte etkili olduğunu ileri sürmektedirler. Beyindeki çözünen madde taşınmasının her iki süreç tarafından yönetiliyor olması ve bunun da basitçe sürüklenme ve yayılma şeklinde ifade edilen "konveksiyon" tanımına karşılık geldiği görüşü ağırlıktadır (Iliff ve ark 2012, Iliff ve ark 2013, Benveniste ve ark 2019).

#### Glenfatik sistemin fonksiyonları

MSS'nin glenfatik yol ile perfüzyonu nörofizyolojide birçok amaca hizmet etmektedir. Glenfatik yolun en temel rolü hücre dışı metabolitler ve atık ürünlerin temizlenmesine hizmet ettiği "lênfatik" işlevidir (Iliff ve ark 2012, Louveau ve ark 2017). Bununla birlikte glenfatik sistem MSS için gerekli olan besin maddelerinin, özellikle de glikozun (Lungaard ve ark 2015), koroid pleksus tarafından üretilen apolipoprotein E izoformlarının ve hatta lipid moleküllerinin dolaşımı ve dağılımını sağlamaktadır (Achariyar ve ark 2016).

AQP-4 eksikliği olan farelerde radyoaktif işaretli mannitol ve  $\beta$ -amiloidin, glenfatik akışında azalma gözlenmiştir (Iliff ve ark 2012). Ayrıca, normal günlük beyin aktivitesi sırasında biriken intersitisyel laktatın, uyanıklıktan uykuya geçişte glenfatik sistem tarafından temizlendiği de gösterilmiştir (Xie ve ark 2013).

Glenfatik sistem tarafından ISF'de çözünmüş maddelerin temizlenmesinin önemi, bu sistemin fonksiyon göstermemesi durumunda karşılaşılan çeşitli MSS hastalıklarının patolojisindeki rolüyle ortaya konulmuştur. Yaşlanmaya bağlı olarak beyinde ve Alzheimer hastalığının transgenik fare modelinde, glenfatik BOS akışının azaldığı ve  $\beta$ -amiloid gibi maddelerin temizlenmesinin büyük ölçüde aksadığı bildirilmiştir (Kress ve ark 2014, Peng ve ark 2016). İlginç bir şekilde, glenfatik akışı  $\beta$ -amiloid ile bastırılmış genç yabani tip farelere ön muamele yapılması,  $\beta$ -amiloid birikiminin sadece bu yol içindeki akışın bozulmasının bir sonucu olmadığını, aynı zamanda glenfatik disfonksiyonunun bağımsız bir nedeni olabileceğini düşündürmektedir (Peng ve ark 2016). Ayrıca, glenfatik bozukluğun subaraknoid kanama ve çoklu mikro enfarktüs de dahil olmak üzere serebrovasküler hastalıkların belirgin bir özelliği olduğu belirtilmiştir (Gaberel ve ark 2014, Wang ve ark 2017).

Glenfatik yol içindeki BOS-ISF değişiminin, artmış serebral arteriyel pulsatilite (Iliff ve ark 2013), uyku durumu (Xie ve ark 2013) ve uyku sırasında lateral baş pozisyonu (Lee ve ark 2015) ile düzenlenebileceği ileri sürülmektedir.

### Glenfatik sistem-yaş ilişkisi

Damarlar çevresindeki astrositlerin sitoplazmik uzantılarının paravasküler boşluğu sınırlayan son uçlarında aquaporin-4 (AQP4) su kanallarının toplanması durumuna "AQP4'ün polarizasyonu" adı verilmektedir. Bu kanalların astrositlerde düzensiz bir dağılım sergilemesi durumunda ise polarite kaybından söz edilmektedir. Yaşlanmayla birlikte polarite kaybının arttığı ve sistemin fonksiyonlarında aksamlar meydana geldiği bildirilmektedir (Nielsen ve ark 1997, Rash ve ark 1998). Yaşlı ve genç farelerde yapılan araştırmalara göre glenfatik sistemin aktivitesinde genç farelere kıyasla yaşlılarda %80-90 oranında çarpıcı bir azalma meydana geldiği belirlenmiştir (Kress ve ark 2014). Yaşla birlikte gliyal asidik fibriler protein pozitif (GFAP +) astrositlerin uzantılarının hipertrofisi ile tanımlanan reaktif gliosisin arttığı ileri sürülmüştür (Sabbatini ve ark 1999). GFAP ekspresyonundaki değişikliklerin glenfatik fonksiyon üzerindeki etkilerinin mekanizması belirsizliğini korurken, bu durumun glenfatik fonksiyonun yaşa bağlı azalmasında etkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada AQP-4'ün genetik olarak silinmesinin (delesyonunun) BOS-ISF değişimini %65 oranında azalttığı ve ayrıca  $\beta$ -amiloidin temizlenmesinin de %55 oranında aksadığı gösterilmiştir (Iliff ve ark 2012). Mestre ve ark (2018) da AQP4 gen eksikliği olan farelerde MSS'ye BOS akışının %42 oranında azaldığını bildirmişlerdir. Glenfatik sistemin fonksiyonunda arteriyel kan basıncının da etkili olduğu bilinmektedir. Yaşlanmayla birlikte damar duvarlarının kalınlaşması kalp atımı esnasında oluşan arteriyel basıncın oluşturduğu akış kuvvetinin değişmesine sebep olduğu ve glenfatik akışı da olumsuz yönde etkilediği bildirilmektedir (Zieman ve ark 2005, Iliff ve ark 2013). Nörodejeneratif hastalıklar için en yüksek risk faktörünün yaşlılık olmasından dolayı glenfatik aktivitede yaşa bağlı düşüşün tespit edilmesi önemli bulunmuştur. Yaşlanmayla birlikte glenfatik sistemin başarısızlığı, yanlış katlanmış ve hiperfosforillenmiş proteinlerin birikmesine sebep olabilir. Bu durum beyni, nörodejeneratif hastalıklara karşı daha savunmasız hale getirebildiği gibi bilişsel işlev bozukluğunun ilerlemesine de neden olabilmektedir (Jessen ve ark 2015).

### Glenfatik sistem- uyku ilişkisi

Beyin uyku sırasında bile yüksek oranda oksijen tüketmektedir (Madsen ve ark 1991). Sistemin sadece uykudayken ya da anestezi altında aktif olması ise onu benzersiz kılmaktadır. Glenfatik fonksiyonun in vivo 2-foton mikroskopu ile görüntülenmesi çalışmaları, uyanıklık durumundaki BOS akışının anestezi uygulanan farelere kıyasla %90 azaldığını göstermiştir. Bu durumun bilinçsizlik hali veya kullanılan anesteziklerin yan etkisine özgü olup olmadığını test etmek için, aynı deney doğal olarak uyuyan farelerde de yapılmış; BOS akışının gerçek uyku ve anestezi altındaki farelerde benzer olduğu gösterilmiştir. Glenfatik aktivasyonun bir ölçütü olarak kabul edilen intersitisyel alan hacminin uyku ve uyanıklık

arasındaki farkının araştırıldığı bir çalışmada uyanık halde %13-15 olan intersitisyel alan hacminin hem uyku hem de anestezi altındaki farelerde %22-24'e yükseldiği gözlenmiştir (Xie ve ark 2013, Jiang ve ark 2014, Elvsashagen ve ark 2015). Bu gözlem uykunun konvektif sıvı akışına ve beynin uyanık kaldığı sürelerde üretilen nörotoksik atık ürünlerin ve metabolitlerin temizlenmesine elverişli bir süreç olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Yine uykunun intersitisyel alan hacmindeki artışın konvektif sıvı akışına karşı doku direncini azalttığı ve BOS-ISF arasındaki madde değişimini kolaylaştırdığı (O Donnel ve ark 2012); buna karşın BOS ve ISF'nin konvektif değişimine karşı direncin arttığı uyanık olma halinde ise glenfatik akışın baskılandığı görülmüştür (Nilsson ve ark 1992).

### Glenfatik sistemin nörodejeneratif hastalıklar açısından önemi

Tüm yaygın nörodejeneratif hastalıklar MSS'de proteinlerin birikmesi ile karakterizedir (Ross ve Poirier 2004). Glenfatik sistem, MSS'de ISF'de çözünmüş maddelerin temizlenmesine olanak sağlayan bir sistemdir. Bundan dolayı mevcut sistemin fonksiyonlarındaki bozukluk, ISF'de çözünmüş maddelerin temizlenmesinde aksamaya ve dolayısıyla söz konusu maddelerin birikimine neden olur. Bu nedenle glenfatik disfonksiyon, Alzheimer hastalığı, travmatik beyin hasarı, iskemik ve hemorajik inme de dahil olmak üzere birçok nörodejenretatif hastalığın oluşumuna zemin hazırlamaktadır (Kress ve ark 2014, Iliff ve ark 2014, Diren ve ark 2020). Buna karşın Jiang ve ark (2017)'nin yapmış oldukları bir çalışmada tip II diyabet hastalığının, neden olduğu vasküler hasarlardan dolayı glenfatik sistemin dengesini bozduğu; buna bağlı olarak da tip II diyabet hastalığında sıklıkla gözlenen öğrenme ve hafıza gibi bilişsel süreçlerde birtakım sorunlara yol açabildiği ileri sürülmektedir. Bu hastalıkta artmış BOS akışına karşın azalmış ISF çıkışı nedeniyle ISF'de çözünmüş maddelerin temizlenmesinin yavaşladığı dikkati çekmiş ve özellikle hipokampus ve hipotalamus bölgelerinde BOS girişi ve ISF çıkışı arasındaki bu dengesizliğin süreci tetiklediği iddia edilmiştir (Jiang ve ark 2016).

Yaşlanma sürecinde, MSS'de atık maddelerin temizlenmesinin yavaşlamasıyla birlikte birçok nörodejeneratif hastalığın artışı söz konusudur. Fare/ratlarda yapılan ve atık maddelerin temizlenmesinin yaşla ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada söz konusu temizlenmenin genç (2-3 ay), orta (12-13 ay) ve yaşlı (18 ay) beyinlerde kademeli olarak azaldığı tespit edilmiştir (Kress ve ark 2014). Peng ve ark (2016) farelerde oluşturulan Alzheimer hastalığı modelinde, ileri yaşla birlikte glenfatik akışın önemli oranda aksadığını ve ortamda biriken  $\beta$ -amiloid maddesinin yeterince uzaklaştırılmadığını bildirmiştir. Ayrıca travmatik beyin hasarı, hemoraji, hipertansiyon, akut iskemi ve multiple mikroinfarktüs sonrası da atık maddelerin temizlenmesinin azaldığı gösterilmiştir (Plog ve ark 2015, Iliff ve ark 2014, Gaberel ve ark 2014, Diren ve ark 2020).



Glenfatik sistem fonksiyonlarının aksamasından ileri gelen patolojilerin yanı sıra kafa içi basıncı ve/veya kan dolaşımını değiştirerek bu sisteme zarar veren klinik durumlar da vardır. Bilindiği gibi glenfatik sistem sistolik kalp kuvvetleri, arteriyel duvar pulsatilitesi, BOS dolaşımı, venöz dolaşım ve meningeal lenfatik drenaj gibi pek çok bileşeni içeren bir sıvı değişim sistemidir (Beggs 2013, Lenck ve ark 2018). Bu kompleks hidrodinamik sistemin herhangi bir bileşeninin aksaması sistemin diğer dinamiklerini de olumsuz etkileyerek glenfatik sistem fonksiyonlarında yetersizliklere neden olabilmektedir. Örneğin yaşlanmayla birlikte beyinde ve Alzheimer hastalığında meydana gelen arteriyel pulsatilitedeki değişiklikler,  $\beta$ -amiloid dahil olmak üzere birçok toksik çözünenlerin birikmesine neden olabilir. Yapılan bir çalışmada BOS dinamiklerinin aksaması ve metabolik ürünlerin MSS'den uzaklaştırılmaması sonucunda glenfatik fonksiyo-

nun işlevini tam olarak yapamamasının yaşlılarda görülen normal basınçlı hidrosefalide nörodejenerasyona ve sonuçta da demansa yol açtığını gösterilmiştir (Eide ve Ringstad 2018). Serebral venöz çıkışın azalmasına bağlı olarak şekillenen venöz sistem anormalliklerinin de BOS dinamiklerini değiştirebildiği ve bunun da multipl skleroz, lökoaryozis, vasküler demans, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon gibi çeşitli nörolojik hastalıkların patofizyolojisinin altında yatan temel nedenlerden birisi olduğu ileri sürülmektedir (Beggs 2013). Özellikle serebral venöz basınçta meydana gelen minimal artışların glenfatik sistemde tıkanıklığa neden olabileceği bildirilmiştir (Lenck ve ark 2018). Son olarak, meningeal lenfatik damarların disfonksiyonunun da BOS drenajının azalmasına, intersitsiyel makromoleküllerin temizlenmesinin glenfatik düzeyde azalmasına ve böylece nörodejenerasyonun tetiklenmesine yol açabildiği iddia edilmektedir (Louveau ve ark 2015).

Tablo 2. Glenfatik sistem ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisi

Glenfatik sistem ile ilişkisi	Hastalık
<ul style="list-style-type: none"> <li>Glenfatik fonksiyonun aksaması</li> <li>AQP4 su kanallarının polarite kaybı</li> <li>Beta amiloid ve tau proteinlerinin birikimi</li> </ul>	Alzheimer Hastalığı
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hastalığa bağlı olarak glenfatik işlevin azalması</li> <li>Tau ve diğer proteinlerin birikimi</li> </ul>	Travmatik Beyin Hasarı
<ul style="list-style-type: none"> <li>AQP4 su geçirgenliğinin artması</li> <li>Göz içi basıncının artması</li> <li>Beta amiloid ve tau birikimi</li> </ul>	Glioma
<ul style="list-style-type: none"> <li>AQP4 ödem oluşumunu artırır veya rezolüsyonu azaltır</li> </ul>	İskemik İnme
<ul style="list-style-type: none"> <li>AQP4 disfonksiyon</li> <li>Substansiya nigrada su ve synüklein birikimi</li> </ul>	Parkinson Hastalığı
<ul style="list-style-type: none"> <li>Normal basınçlı hidrosefali olan farelerde arteriyel pulsasyonların azalması sonucu glenfatik fonksiyon azalır</li> </ul>	Hidrosefalus
<ul style="list-style-type: none"> <li>AQP4 polarizasyonun kaybı veya değişikliği</li> <li>Buna bağlı motor nöron dejenerasyonu ve kan-beyin bariyerinin bozulması</li> </ul>	Amiyotrofik Lateral Skleroz
<ul style="list-style-type: none"> <li>AQP4-IgG varlığı</li> <li>Astrositopati</li> </ul>	Nöromiyelit Optik Spektrum Bozukluğu
<ul style="list-style-type: none"> <li>AQP4 gen ekspresyonundaki değişiklikler</li> <li>Kohlea sıvılarında yaşa bağlı olarak iyon akışının bozulması</li> </ul>	Presbiakuzi (Yaşa bağlı işitme kaybı)



Fonksiyonel olarak, özellikle AQP-4-/- farelerde travma sonrası glenfatik yetmezliğin, önemli motor disfonksiyonların yanı sıra, öğrenme ve hatırlamada problemlere neden olabileceği ve bu durumun beynin hipotalamus ve hipokampus bölgelerini drene eden glenfatik sistemde meydana gelen aksamalardan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (Jiang ve ark 2017). Daha önce bahsedilen nörodejeneratif hastalıkların tümünde artan glial fibriler asidik protein (GFAP) ekspresyonu ile karakterize astrogliaz tablosunun en belirgin histopatolojik bulgu olduğu ileri sürülmektedir. Bu durumun söz konusu hastalıkların patolojisinde yaygın bir glenfatik disfonksiyonun işareti olan perivasküler AQP-4 polarite kaybı ile birlikte seyrettiği gösterilmiştir (Iliff ve ark 2014, Kress ve ark 2014, Peng ve ark 2016, Wang ve ark 2017). MSS hastalıklarının patofizyolojisinin temelinde yatan önemli bir faktör olması sebebiyle glenfatik sistemin terapötik müdahalelerin etkinliği açısından önemli bir unsur olduğu düşünülmektedir (Plog ve Nedergaard 2018). Glenfatik sistemin bazı nörodejeneratif hastalıklarla olan ilişkisi Tablo 2'de özetlenmiştir.

#### *Glenfatik sistem çalışmalarından geleceğe dair beklentiler*

Glenfatik sistem üzerine yapılacak yeni çalışmalardan beklentiler, metabolik atık ürünlerin uzaklaştırılmasının ötesinde konvektif BOS akışının fonksiyonlarının detaylı bir biçimde açıklanmasına yöneliktir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucunda glenfatik akışın, lipitler (Rangroo ve ark 2013) ve glikoz (Lundgaard ve ark 2015) için bir dağıtım sistemi olarak kullanılabilceğini göstermiştir. Ayrıca glenfatik akışın, ağırlıklı olarak kan-BOS bariyeri yoluyla beyne giren elektrolitlerin, makromoleküllerin ve diğer büyük bileşiklerin dağılımı için de vazgeçilmez bir yol olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde glenfatik sistemin kanser ilaçları dahil olmak üzere pek çok farklı ilacın uygulanması ve MSS'deki dağılımı için de önemli bir yol olabileceği iddia edilmektedir (Hadaczek ve ark 2006). Ayrıca, koroid pleksus tarafından üretilen büyüme faktörlerinin yanı sıra ventriküler sisteme yakın konumlanmış bazı beyin sapı çekirdeği nöronları tarafından salınan nöromodülatörlerin, glenfatik sistem tarafından MSS'ne geniş bir şekilde dağılması beklenmektedir (Jessen ve ark 2015).

İnsanlarda yapılan bir çalışmada, BOS'daki  $\beta$ -amiloid konsantrasyonlarının uyku-uyanıklık döngüsünü takip ettiği gösterilmiştir (Ju ve ark 2013). Bu nedenle, glenfatik sistem fonksiyonlarında erken düşüş gösteren hastaları tanımlayabilen aktivite testlerinin geliştirilmesinin önemli olduğu ortaya konulmuştur. Aynı mantığı kullanarak, travmatik beyin hasarını takip eden süreçte, hastalarda glenfatik aktivitenin değerlendirilmesi sonucunda glenfatik temizlemenin basılandığı hastaların tespit edilebileceği ve bu sayede kronik travmatik ensefalopati gelişme riski daha yüksek olan kişilerin belirlenebileceği de ön görülmektedir.

Helene Benveniste grubunun manyetik rezonans görüntüleme (MRG) taramalarına dayanan bir glenfatik tanı testi geliştirme konusunda ilerleme kaydettikleri bildirilmektedir (Taş ve Erdoğan 2020). Cisterna magna'ya kontrast madde verilerek BOS hareketinin tüm beyin boyunca gerçek zamanlı olarak takip edilebileceği ortaya çıkarılmıştır (Iliff ve ark 2013). Yapılan kontrastlı MRG çalışmaları, insan beynindeki glenfatik sistem fonksiyonları hakkında bilgi edinmenin önünü açacak ve BOS akışında meydana gelen aksamaların Alzheimer ve benzeri nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesi üzerindeki olası etkileri hakkında önemli bilgiler elde edilmesini sağlayacaktır (Yang ve ark 2013).

#### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

#### **Finansal Kaynak**

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

#### **Kaynaklar**

- Aalling N, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M, 2017. The Glymphatic system. Short Course, 27.
- Abbott NJ, 2004. Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance for physiology and pathology. *Neurochem Int*, 45, 545-552.
- Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E, 2006. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*, 7, 41-53.
- Agre P, King LS, Yasui M, Guggino WB, et al., 2002. Aquaporin water channels—from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol*, 542(1), 3-16.
- Aspelund A, Antila S, Proulx ST, Karlson TV, et al., 2015. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med*, 212, 991-999.
- Bacyinski A, Xu M, Wang W, Hu J, 2017. The paravascular pathway for brain waste clearance: Current understanding, significance and controversy. *Front Neuroanat*, 11, 101.
- Banizs B, Pike MM, Millican CL, Ferguson WB, et al., 2005. Dysfunctional cilia lead to altered ependyma and choroid plexus function, and result in the formation of hydrocephalus. *Development*, 132, 5329-39.
- Beggs CV, 2013. Venous hemodynamics in neurological disorders: an analytical review with hydrodynamic analysis.





- BMC Med, 11, 142.
- Benveniste H, Liu X, Koundal S, Sanggaard S, et al., 2019. The glymphatic system and waste clearance with brain aging. *Gerontology*, 65, 106–119.
- Berridge CW, Waterhouse BD, 2003. The locus coeruleus-noradrenergic system: Modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Rev*, 42, 33–84.
- Bucchieri F, Farina F, Zummo G, Cappello F, 2015. Lymphatic vessels of the dura mater: A new discovery? *J Anat*, 227, 702–703.
- Bradbury MW, Cserr HF, Westrop RJ, 1981. Drainage of cerebral interstitial fluid into deep cervical lymph of the rabbit. *Am J Physiol*, 240, F329–F336.
- Bradbury MW, Westrop RJ, 1983. Factors influencing exit of substances from cerebrospinal fluid into deep cervical lymph of the rabbit. *J Physiol*, 339, 519–534.
- Brodziak A, Rózyk-Myrta A, Wolinska A, 2017. In search for symptoms of impaired function of glymphatic system in older people. *J Gerontol Geriatr Res*, 6(429), 2.
- Chen RL, Kassem NA, Redzic ZB, Chen CP, et al., 2009. Age-related changes in choroid plexus and blood-cerebrospinal fluid barrier function in the sheep. *Exp Gerontol*, 44, 289–296.
- Cserr HF, Cooper DN, Suri PK, Patlak CS, 1981. Efflux of radiolabeled polyethylene glycols and albumin from rat brain. *Am J Physiol*, 240, F319–F328.
- Colombo JA, Reisin HD, 2004. Interlaminar astroglia of the cerebral cortex: A marker of the primate brain. *Brain Res*, 1006 (1), 126–131.
- Colombo JA, Yáñez A, Puissant V, Lipina S, 1995. Long, interlaminar astroglial cell processes in the cortex of adult monkeys. *J Neurosci Res*, 40(4), 551–556.
- Damkier HH, Brown PD, Praetorius J, 2013. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. *Physiol Rev*, 93, 1847–92.
- Del Zoppo GJ, Moskowitz M, Nedergaard M, 2016. The neurovascular unit and responses to ischemia, In: *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*, Ed:Grotta J, Albers G, Broderick J, Kasner S, Lo E, Medelow A, Sacco R, Wong L, Yedinci baski, Elsevier, Amsterdam, Netherlands, p. 90–101.
- Diren F, Civelek E, Kabataş S, 2020. Beyin immünolojisi ve kafa travmalarında nöroinflamasyon. *Türk Nöroşir Derg*, 30(2), 209–216.
- Eide PK, Ringstad G, 2018. Delayed clearance of cerebrospinal fluid tracer from entorhinal cortex in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a glymphatic magnetic resonance imaging study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 39(7), 1355–68.
- Elyashagen T, Norbom LB, Pedersen PO, Quraishi SH, et al., 2015. Widespread changes in White matter microstructure after a day of waking and sleep deprivation. *PLoS One*, 10, e0127351.
- Engelhardt B, Sorokin L, 2009. The blood–brain and the blood–cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction. *Semin Immunopathol*, 31(4), 497–511.
- Fleischman D, Berdahl JP, Zaydlarova J, Stinnett S, et al., 2012. Cerebrospinal fluid pressure decreases with older age. *PLoS One*, 7(12), e52664.
- Földi M, Gellert A, Kozma M, Poberai M, Zoltan OT, Csanda E, 1966. New contributions to the anatomical connections of the brain and the lymphatic system. *Acta Anat (Basel)*, 64, 498–505. Gaberel T, Gakuba C, Goulay R, Martinez De Lizarrondo S, et al., 2014. Impaired glymphatic perfusion after strokes revealed by contrast-enhanced MRI: a new target for fibrinolysis? *Stroke*, 45, 3092–6.
- Ganong WF, 1999. The general and cellular basis of medical physiology, In: *Review of Medical Physiology*, Ed; Ganong WF, Nineteenth Edition, Appleton&Lange, Stamford, Connecticut, USA, pp; 1–46.
- Gartner LP, 2017. Circulatory System, In: *Textbook of Histology*, Ed; Gartner LP, Fourth Edition, Elsevier, Philadelphia, PA, USA, pp; 287–310.
- Griemsmann S, Höft SP, Bedner P, Zhang J, et al., 2015. Characterization of pial gap junction networks in the thalamus, neocortex, and hippocampus reveals a unique population of glial cells. *Cereb Cortex*, 25(10), 3420–3433.
- Groothuis DR, Vavra MW, Schlageter KE, Kang EW, et al., 2007. Efflux of drugs and solutes from brain: the interactive roles of diffusional transcapillary transport, bulk flow and capillary transporters. *J Cereb Blood Flow Metab*, 27, 43–56.
- Hablitz LM, Vinitzky HS, Sun Q, Staeger FF, et al., 2019. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. *Sci Adv*, 5, eaav5447.
- Hadaczek P, Yamashita Y, Mirek H, Tamas L, et al., 2006. The “Perivascular Pump” Driven by Arterial Pulsation Is a Powerful Mechanism for the Distribution of Therapeutic Molecules within the Brain. *Mol Ther*, 14, 69–78.
- Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, Venkataraman A, et al., 2013. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF–interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci*, 33(46), 18190–18199.
- Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, Zeppenfeld DM, et al., 2014. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci*, 34, 16180–16193.
- 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  $\beta$ . *Sci Transl Med*, 4, 147ra111.
- Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M, 2015. The glymphatic system: a beginner’s guide. *Neurochem Res*, 40(12), 2583–2599.
- Jiang C, Zhang L, Zou C, Long X, et al., 2014. Diurnal microstructural variations in healthy adult brain revealed by diffusion tensor imaging. *PLoS One*, 9, e84822.
- Jiang Q, Zhang L, Ding G, Davoodi-bojd E, et al., 2016. Impairment of the glymphatic system after diabetes. *J Cereb Blood Flow Metab*, 37(4), 1326–37.
- Johanson CE, Duncan J, Klinge PM, Brinker T, et al., 2008. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in





- health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res*, 5(10), 1743-8454.
- Ju YES, McLeland JS, Toedebusch CD, Xiong C, et al., 2013. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol*, 70, 587-93.
- Keep RF, Jones HC, 1990. A morphometric study on the development of the lateral ventricle choroid plexus, choroid plexus capillaries and ventricular ependyma in the rat. *Brain Res Dev Brain Res*, 56, 47-53.
- Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, et al., 2014. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol*, 76(6), 845-861.
- Kulik T, Kusano Y, Aronhime S, 2008. Regulation of cerebral vasculature in normal and ischemic brain. *Neuropharmacology*, 55, 281-8.
- Lecco V, 1953. Di una probabile modificazione delle fissure linfatiche della della parte dei seni venosi della dura madre. *Arch Ital Otol Rinol Laringol*, 64, 287-96.
- Lee H, Xie L, Yu M, Kang H, et al., 2015. The effect of body posture on brain glymphatic transport. *J Neurosci*, 35(31), 11034-11044.
- Lenck S, Radovanovic I, Nicholson P, Hodaie M, et al., 2018. Idiopathic intracranial hypertension: the veno glymphatic connections. *Neurology*, 91, 515-22.
- Li J, Zhou J, Shi Y, 1996. Scanning electron microscopy of human cerebral meningeal stomata. *Ann Anat*, 178, 259-261.
- Louveau A, Plog BA, Antila S, Alitalo K, et al., 2017. Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. *J Clin Invest*, 127(9), 3210-3219.
- Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, et al., 2015. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*, 523, 337-341.
- Lukic IK, Gluncic V, Ivkic G, Hubenstorf M, et al., 2003. Virtual dissection: a lesson from the 18th century. *Lancet*, 362, 2110-2113.
- Lundgaard I, Li B, Xie L, Kang H, et al., 2015. Direct neuronal glucose uptake heralds activity-dependent increases in cerebral metabolism. *Nat Commun*, 6, 6807.
- Mader S, Brimberg L, 2019. Aquaporin-4 water channel in the brain and its implication for health and disease. *Cells*, 8(2), 90.
- Madsen PL, Schmidt JF, Wildschjødtz G, Friberg L, et al., 1991. Cerebral O<sub>2</sub> metabolism and cerebral blood flow in humans during deep and rapid- eye-movement sleep. *J Appl Physiol*, 70, 2597-2601.
- Mathiisen TM, Lehre KP, Danbolt NC, Ottersen OP, 2010. The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: an electron microscopic 3D reconstruction. *Glia*, 58(9), 1094-1103.
- Matyash V, Kettenmann H, 2010. Heterogeneity in astrocyte morphology and physiology. *Brain Res Rev*, 63(1), 2-10.
- Mendelsohn AR, Larrick JW, 2013. Sleep facilitates clearance of metabolites from the brain: glymphatic function in aging and neurodegenerative diseases. *Rejuvenation Res*, 16(6), 518-523.
- Mestre H, Hablitz LM, Xavier AL, Feng W, et al., 2018. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. *Elife*, 7, e40070.
- Nielsen S, King LS, Christensen BM, Agre P, 1997. Aquaporins in complex tissues. II. Subcellular distribution in respiratory and glandular tissues of rat. *Am J Physiol Cell Physiol*, 273(5), C1549-C61.
- Nilsson C, Lindvall-Axelsson M, Owman C, 1992. Neuroendocrine regulatory mechanisms in the choroid plexus-cerebrospinal fluid system. *Brain Res Rev*, 17, 109-138.
- Oberheim NA, Takano T, Han X, He W, et al., 2009. Uniquely hominid features of adult human astrocytes. *J Neurosci*, 29(10), 3276-3287.
- O'Donnell J, Zeppenfeld D, McConnell E, Pena S, et al., 2012. Norepinephrine: a neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance. *Neurochem Res*, 37, 2496-2512.
- Ovalle WK, Nahirney PC, 2013. Nervous Tissue, In: Netter's Essential Histology, Ed: Ovalle WK and Nahirney PC, Second Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, USA, pp: 101-130.
- Peng W, Achariyar TM, Li B, Liao Y, et al., 2016. Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 93, 215-225.
- Plog BA, Dashnaw ML, Hitomi E, B Peng, et al., 2015. Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system. *J Neurosci*, 35, 518-26.
- Plog BA, Nedergaard M, 2018. The glymphatic system in CNS health and disease: past, present and future. *Annu Rev Pathol*, 13, 379-394.
- Rangroo Thrane V, Thrane AS, Plog B, Thiyagarajan M, et al., 2013. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain. *Sci Rep*, 3, 2582.
- Rash JE, Yasumura T, Hudson CS, Agre P, Nielsen S, 1998. Direct immunogold labeling of aquaporin-4 in square arrays of astrocyte and ependymocyte plasma membranes in rat brain and spinal cord. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(20), 11981-86.
- Ross CA, Poirier MA, 2004. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med*, 10(Suppl 1), 10-7.
- Sabbatini M, Barili P, Bronzetti E, Zaccheo D, et al., 1999. Age-related changes of glial fibrillary acidic protein immunoreactive astrocytes in the rat cerebellar cortex. *Mech Ageing Dev*, 108, 165-172.
- Seifert G, Henneberger C, Steinhäuser C, 2018. Diversity of astrocyte potassium channels: An update. *Brain Research Bulletin*, 136, 26-36. hr
- Smith AJ, Yao X, Dix JA, Jin BJ, et al., 2017. Test of the 'glymphatic' hypothesis demonstrates diffusive and aquaporin-4-independent solute transport in rodent brain parenchyma. *Elife*, 6, e27679.
- Sosunov AA, Wu X, Tsankova NM, Guilfoyle E, et al., 2014. Phenotypic heterogeneity and plasticity of Isocortical and hippocampal astrocytes in the human brain. *J Neurosci*, 34(6), 2285-2298.



- Sykova E, Nicholson C, 2008. Diffusion in brain extracellular space. *Physiol Rev*, 88, 1277–1340.
- Taş F, Erdoğan E, 2020. Sıçan ependim hücrelerinde Aquaporin 4 kanallarının immünohistokimyasal dağılımı ve glimfatik sisteme etkisi. *Ahi Evran Med J*, 4(2), 41-47.
- Thrane VR, Thrane AS, Plog BA, Thiyagarajan M, et al., 2013. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain. *Scientific reports*, 3(1), 1-5.
- Thrane AS, Rangroo Thrane V, Nedergaard M, 2014. Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema. *Trends Neurosci*, 37, 620–628.
- Verkhatsky A, Parpura V, 2015. Physiology of astroglia: Channels, receptors, transporters, ion signaling and gliotransmission. *Colloquium Series on Neuroglia in Biology and Medicine: From Physiology to Disease*, 2 (2), 1–172.
- Verkman A, Binder DK, Bloch O, Auguste K, et al., 2006. Three distinct roles of aquaporin-4 in brain function revealed by knockout mice. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 1758(8), 1085-93.
- Verkman A, Mitra AK, 2000. Structure and function of aquaporin water channels. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 278, 1, F13-F28.
- Vernadakis A, 1996. Glia-neuron intercommunications and synaptic plasticity. *Prog Neurobiol*, 49, 185–214.
- Walz W, 1989. Role of glial cells in the regulation of the brain ion microenvironment. *Prog Neurobiol*, 33, 309–333.
- Wang M, Ding F, Deng S, Guo X, et al., 2017. Focal solute trapping and global glymphatic pathway impairment in a murine model of multiple microinfarcts. *J Neurosci*, 37, 2870–7.
- Wang Z, Ying Z, Bosy-Westphal A, Zhang J, et al., 2012. Evaluation of specific metabolic rates of major organs and tissues: Comparison between nonobese and obese women. *Obesity*, 20 (1), 95–100.
- Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, et al., 2013. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*, 342 (6156), 373–377.
- Yang L, Kress BT, Weber HJ, Thiyagarajan M, et al., 2013. Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer. *J Transl Med*, 11, 107.
- Zhang ET, Inman CB, Weller RO, 1990. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat*, 170, 111–123.
- Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA, 2005. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arter Thromb Vasc Biol*, 25, 932–943.
- Zlokovic BV, 2011. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*, 12, 723–38.

### Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Emrah Sur, Tansu Kuşat  
 Tasarım: Tansu Kuşat, Emrah Sur  
 Denetleme/Danışmanlık: Emrah Sur, Tansu Kuşat

Veri Toplama ve/veya İşleme: Tansu Kuşat, Emrah Sur  
 Analiz ve/veya Yorum: Emrah Sur, Tansu Kuşat  
 Kaynak Taraması: Tansu Kuşat, Emrah Sur  
 Makalenin Yazımı: Tansu Kuşat, Emrah Sur  
 Eleştirel İnceleme: Emrah Sur, Tansu Kuşat

### Etik Onay

Bu makaledeki sunulan verilerin, bilgilerin ve dokümanların akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde edildiği, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçlarının bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunulduğuna dair yazarlardan etik beyan alınmıştır.

**CITE THIS ARTICLE:** Kuşat T, Sur E, 2021. Glenfatik sistemin yapısı, fonksiyonları ve klinik açıdan önemi. *Eurasian J Vet Sci*, 37, 4, 313-323

