

Glenfatik Sistem

The Glymphatic System

İlknur Çöllü^{1,a,*}, Ozan Turamanlar^{1,b}

¹*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye*

*Sorumlu yazar e-posta: ilknurcollu1@gmail.com

^a<https://orcid.org/0000-0003-1605-6327>

^b<https://orcid.org/0000-0002-0785-483X>

ÖZET

Glenfatik sistem, periferik dokudaki lenfatik sisteme benzerliğine ve glial aquaporin-4 kanallarının sıvı taşınmasındaki önemli rolüne dayalı olarak adlandırılmıştır. On sekizinci yüzyılın sonlarına doğru insan vücudundaki lenfatik sistem tanımlanmış olmasına rağmen uzun yıllar boyunca beyinde lenfatik sistem varlığı göz ardı edilmiştir. Yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren merkezi sinir sistemi içinde fonksiyonel bir lenfatik sistemin olduğu açıklanmaya çalışılmıştır. Yakın dönemde yapılan deneysel çalışmalarda, farenin cisterna magna'sına enjekte edilen floresan desktrandan oluşan izleyicinin takip ettiği yol gözlemlenerek, merkezi sinir sistemi içinde beyin omurilik sıvısı ve hücreler arası sıvının perivasküler değişim hareketi gösterilmiş ve bu sistemin "glymphatic" yol olarak adlandırılmasını önerilmiştir. Son zamanlarda glenfatik akımı yönlendiren mekanizmalar açıklanmaya çalışılmıştır. Glenfatik sistemin kardiyak ve solunum siklus ile ilişkisinin yanında vazodinamik değişiklikler, uyku ve vücut duruşuna bağlı değişikliklerle olan ilişkisi yapılan deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Bunun yanında son yıllarda subaraknoid kanama, yaşlanma, küçük damar hastalığı ve hipertansiyon, Alzheimer, Parkinsonizm, depresyon ve obezite gibi birçok patolojik durum, hastalık ve sendromlarda glenfatik sistem ile olan ilişkisi ve glenfatik sistem yoluyla tedavi seçenekleri üzerine oldukça fazla sayıda araştırma yapılmıştır. Bu derlememizin amacı, glenfatik sistemi tanıtmak, bu sistemin tarihsel gelişiminden başlayarak günümüze kadar süregelen gelişimini, fizyolojik ve patolojik mekanizmalardaki rolünü, tıbbi görüntüleme yöntemleri ve tedavi yaklaşımlarında glenfatik sistemin önemini belirtmektir.

Anahtar Kelimeler: Aquaporin-4, Astrosit, Glenfatik sistem, Perivasküler boşluk

ABSTRACT

The glymphatic system was named based on its similarity to the lymphatic system in peripheral tissue and the important role of glial aquaporin-4 channels in fluid transport. Although the lymphatic system in the human body was described towards the end of the eighteenth century, for many years the existence of a lymphatic system in the brain was ignored. Since the second half of the twentieth century, attempts have been made to explain the existence of a functional lymphatic system within the central nervous system. In recent experimental studies, the perivascular exchange movement of cerebrospinal fluid and intercellular fluid within the central nervous system was demonstrated by observing the path of a fluorescent dextrans tracer injected into the cisterna magna of the mouse, and it was suggested that this system should be called the "glymphatic" system. Recently, the mechanisms directing the glymphatic flow have been tried to be explained. The relationship of the glymphatic system with the cardiac and respiratory cycles as well as with vasodynamic changes, sleep and body posture-related changes has been demonstrated by experimental studies. In addition, in recent years, a large number of studies have been conducted on the relationship between the glymphatic system and many pathological conditions, diseases and syndromes such as subarachnoid hemorrhage, aging, small vessel disease and hypertension, Alzheimer's disease, Parkinsonism, depression and obesity and treatment options through the glymphatic system. The aim of this review is to introduce the glymphatic system, its historical development, its role in physiological and pathological mechanisms, the importance of the glymphatic system in medical imaging methods and treatment approaches.

Keywords: Aquaporin-4, Astrocyte, Perivascular space, The glymphatic system

GLENFATİK SİSTEM

Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve hücreler arası sıvının değişimi, periarteriyel boşluk boyunca BOS'un akışı ile kolaylaştırılır. BOS; arteriyel basınç, solunum ve BOS basıncın birlikte olan etkisiyle spatium subarachnoideum'da akar. Astrositler, sitoplazmik uzantılarıyla nöronları ve kan damarlarını kuşatan bir glial hücre türüdür. Astrositler ve astrositik uç ayaklar, glenfatik sistemde hücreler arası sıvının taşınması için geçirgen bir bariyer oluşturmak üzere perivasküler boşlukların etrafında sonlanır. BOS'un beyin parankimine taşınması, astrositik uç ayaklardaki aquaporin-4 (AQP4) tarafından kolaylaştırılır. Parankim içindeki BOS hareketi hücreler arası sıvı akışını perivenöz boşluklara doğru yönlendirir. Hücreler arası sıvı, perivenöz boşluklardan servikal lenfatik sisteme doğru bir akış gerçekleşir. İşlevsel olarak periferik dokudaki lenfatik sisteme benzerliğine ve glial AQP4 kanallarının sıvı taşınmasındaki önemli rolünden dolayı perivasküler sıvı hareketinin afferent ve efferent bir işlev göstermesine glenfatik sistem denilmiştir.¹ Glenfatik sistemin işlevi, AQP4'ün astrositik uç ayakların vasküler tarafına doğru yönelerek dizilmesine(kutuplaşmasına) büyük ölçüde bağlıdır. 2012 yılında, glenfatik sistem ilk kez in vivo olarak farelerde iki fotonlu mikroskopi kullanılarak gözlenmiştir.²

GLENFATİK SİSTEMİN TARİHÇESİ

İtalyan anatomist Giovanni Paolo Mascagni (1755-1815), yapmış olduğu çalışmalarda beyin içindeki lenfatik sistemi tanımlamıştır.³ 1787'de Vasorum Lymphaticorum Corporis Humani Historia et Iconographia (İnsan Vücudunun Lenfatik Damarlarının İkonografisi ve Tarihi) başlıklı monografiyi yayınlamış insandaki lenfatik sistemin ilk sistematik ve kesin tanımını yapmıştır. Ancak Mascagni'nin yapmış olduğu çalışmalar İngilizce literatüre çevrilmemiş ve dolayısıyla da gözardı edilmiştir. İsveçli anatomist Magnus Gustaf Retzius ve patolog Axel Key tarafından 1875'te yazılan "Studien in der Anatomie des Nerven systems und des Bindegewebes" başlıklı makalede ise beyinde lenfatik dolaşım olmadığı belirtilmiştir. Böylece bu makale ile birlikte yüzyılı aşan süre boyunca nöroimmünoloji ile ilgili yanlış bir algı oluşur.⁴ Prineas'ın 1979'da nörolojik bozukluğu olan bireylerin beyin parankimi içinde lenfatik damarlara benzeyen yapıları bildirdiği bir çalışmanın dışında, beyinde lenfatik damarların olmadığı kabul edilmiştir.⁵

Literatürde, beyin omurilik sıvısı (BOS) ile ekstrakranial lenf kompartmanları arasında fizyolojik bir ilişki olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. BOS ile lenf sıvısı arasındaki ilişki ilk olarak yüzyılı aşkın bir süre önce yapılan araştırmalarda belirtilmiştir. Schwalbe, köpeklerde ve tavşanlarda spatium subarachnoideum ile nodi lymphatici cervicales arasında bir bağlantı olduğunu Berlin mavisini kullanarak göstermiştir.⁶ Yapılan çalışmalar, BOS'a veya beyin parankimine enjekte edilen çeşitli izleyicilerin kafatasının dışındaki lenfatik damarlara, baş ve boyundaki çeşitli lenf düğümlerine girdiğini göstermiştir. 1960'larda, Földi ve ark. merkezi sinir sistemi (MSS) ile periferik lenfatik sistem arasında, MSS metabolitlerinin atılımında yer alan lenfatik bağlantıların varlığını tanımlamıştır.⁷ 1985 yılında Patricia A. Grady, perivasküler boşluklardaki BOS akışının aslında bir tür dolaşım oluşturduğunu gösteren yeni bir bulgu yayınlamıştır. Bu dolaşım, spatium subarachnoideum'dan gelen BOS, penetran arteriyollerin çevresindeki perivasküler boşluklar aracılığıyla nöropile giriş yapar ve ardından kılcal damarların bazal laminasından geçerek venleri çevreleyen perivasküler boşluklar boyunca nöropilden çıkmaktadır. Histolojik olarak boyanmış beyin kesitlerinde, izleyicinin infüzyonundan sadece 10 dakika sonra yayılmasını gözlemleyerek, basit difüzyonla elde edilemeyecek kadar hızlı bir akışın olduğu gösterilmiştir.⁸ Son yüzyılda başlayan ve devam eden çalışmalar ile MSS kaynaklı antijenlerin, nodi lymphatici cervicales profunda'da bir immün yanıtı indüklediği ve meninksler içinde hücreler ve çözünür bileşenleri beyin omurilik sıvısından nodi lymphatici cervicales profunda'ya boşaltan fonksiyonel bir lenfatik sisteme sahip olduğu gösterilmiştir.⁹ 2012'de Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Rochester Üniversitesi Tıp Merkezi'nden Iliff ve ark. tüm serebral kan damarlarını görselleştirmek için farelerin cisterna magna'sına floresan desktrandan oluşan izleyici enjekte ettiler. Burada, BOS bazlı izleyicinin perivasküler boşlukların içine girdiğini gözlemlediler. BOS periarteriyel boşluktan beyne akmakta ve AQP4 aracılığıyla hücreler arası sıvı ile değişmektedir. Bu tür bir değişim, metabolitleri ve hücreler arası sıvıyı perivenöz boşluğa daha sonrasında BOS dolaşımına veya doğrudan lenfatik kılcal damarlar yoluyla nodi lymphatici cervicales'lere yönlendirebilir.² Glial sıvı akışına bağlı olması ve hücreler arası sıvı klirensinde lenfatik bir fonksiyona bağlı olması

nedeniyle, bu sistemin "glymphatic" yol olarak adlandırılması önerildi.²

2015 yılında Louveau ve ark. meningeal lenfatik damarların varlığını doğrulamıştır.¹⁰ Bunu da tüm meninksleri boyayarak ve BOS'u nodi lymphatici cervicales profunda'ya boşaltan lenfatik damarları keşfederek kanıtlamışlardır. Bu damarlar beyni metabolitlerden temizler ve T hücrelerinin göçünden sorumludur. Dura mater'deki konumları nedeniyle bu lenfatik damarlara dural lenfatik damarlar da denir. Aynı yıl Aspelund ve ark. fare meninkslerinde lenfatik damarlar bulmakla kalmamış, aynı zamanda lenfatik damarların dağılımını ayrıntılı olarak da incelemiştir.¹¹

GLENFATİK SİSTEMİN GELİŞİMİ

Glenfatik sistemin gelişimi, perivasküler alanları kaplayan astrositik uç ayakların bir örtüsünün oluşumuna ve aquaporin-4 (AQP4)'ün astrositik uç ayakların vasküler tarafına doğru kutuplaşmasına bağlıdır. Glenfatik sistemin gelişimi ve olgunlaşması, perisitlerdeki bir sinyal molekülü olan platelet kaynaklı büyüme faktörü B (PDGF-B) tarafından büyük ölçüde etkilenir. Farelerde yapılan çalışmalarda PDGF-B'nin yok edilmesi, AQP4'ün kutuplaşmasını ortadan kaldırır. Glenfatik sistemin doğum sonrası gelişimi, kan beyin bariyerinin olgunlaşması ile birlikte olmaktadır.¹² Erişkin memelilerde BOS, meningeal lenfatikler ve perinöronal kılıflar aracılığıyla servikal lenfatik sisteme veya granulationes arachnoideae'lar yoluyla kan dolaşımına geçer. Dura mater'deki lenfanjiyogenez; vasküler düz kas hücreleri ile glandula pituitaria ve glandula pinealis'ten vasküler endotelial büyüme faktörü-C'nin (VEGF-C) salınmasına bağlıdır.¹³ Bazı raporlar, insanda embriyonik 26. haftada ilkel bir granulationes arachnoideae ortaya çıktığını ve 35. haftadan itibaren anatomik olarak olgun granulationes arachnoideae'ların oluştuğunu göstermektedir.¹⁴ İnsan fetus beyninin histolojik incelemesinde sinus sagittalis superior'a paralel lacunae laterales'ler tespit edilmiştir. İntratekal gadobutrol uygulamasını takiben MRG izleyici çalışmaları, erişkinlerde bu yapıların BOS'u spatium subarachnoideum'dan dura mater'e drene ettiğini ortaya koymaktadır.¹⁵

Farelerde tanımlanan glenfatik sistemin farklı bileşenleri, BOS'un perivasküler akışı, astrositik uç ayaklardaki AQP4 kutuplaşması, BOS izleyicilerinin perivenöz akışı insanlarda da tespit edilmiştir. Bunun yanında uyku sırasında artan beyin temizliği, yaşlanma ile değişen AQP4 kutuplaşması, yaşlanma ile azalan

beyin temizliği gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik benzerlikler bulunmaktadır. Beyin yüzeyindeki BOS akışı açısından kemirgenler ve insanlar arasında farklılıklar vardır. Glenfatik sistemin ilk tanımlandığı fare ve sıçan gibi kemirgenler, lissencephalic beyinlere sahipken, insanlar ve diğer birçok büyük memeli gyrus ve sulcus'lar ile katlanmış kortekslerle karakterize edilen gyrencephalic beyinlere sahiptir. Beyin sıvısı klirensi açısından bakıldığında, gyrencephalic beyinler sulcus ve gyrus'lar yoluyla dorsal korteksler üzerinden spatium subarachnoideum'da nispeten daha büyük BOS akışını destekleyerek BOS ile beyin ekstraselüler boşluk arasında daha verimli sıvı alışverişi sağlar.¹⁶

GLENFATİK AKIMI YÖNLENDİRENLER

BOS'un periarteriyel boşluklar boyunca glenfatik sistem yoluyla taşınması, ardından beyin parankimi boyunca akışı ve hücreler arası sıvının perivenöz boşluk boyunca servikal lenf sistemine çıkışı çok sayıda mekanizma tarafından yönlendirilen enerji gerektiren bir süreçtir. Plexus choroideus tarafından üretilen BOS, ventriküler sistemden spatium subarachnoideum'a sıvı akışının yönünü belirleyen bir basınç oluşturur.¹⁶

Kardiyak Siklus

Perivasküler boşluktaki BOS akış hızının dinamikleri kan akışına benzer, yani hızı periyodik bir şekilde kardiyak siklus ile senkronize olarak artar ve azalır. Maksimum BOS akış hızı kalp atışınkiyle eşleşir ve bu da arter boyunca yayılan kardiyak nabız dalgasının BOS akışının ana itici gücü olduğunu gösterir. Kalp siklusunun BOS'u periarteriyel boşluklara pompalamadaki önemi, kardiyovasküler dinamikleri değiştiren farmakolojik ajanların BOS akışını etkileyebileceği gözlemleriyle de gösterilmiştir.¹⁶ Mestre ve ark. perivasküler boşluktaki BOS akışının kalp siklusuyla aynı frekansta ve kan akışıyla aynı yönde olduğunu doğrulamaktadır. Hipertansiyonun perivasküler pompayı bozduğunu ve perivasküler boşlukta BOS taşınmasını yavaşlattığını göstermişlerdir.¹⁷

Solunum Siklusu

Beyin ve kranial damarlarda kapak mekanizmasının olmaması nedeniyle beyindeki venöz basınç merkezi, venöz basınca oldukça duyarlıdır ve bu da solunum siklusu boyunca intratorasik basınçtaki değişiklikleri takip eder. İntraventriküler BOS akışı, inspirasyonla ilişkili olarak intratorasik basınç değişiklikleri ile değişebilmektedir. Bu nedenle zorlu inspirasyon BOS akışını arttırılabilir, nefes tutma ise azaltabilir.

İnspirasyonda intratorasik basınçtaki düşüş, venöz kan çıkışında ve dolayısıyla ventriküllere BOS girişinde artışa neden olur.¹⁶

Vazodinamik Değişiklikler

Damar çapındaki değişiklikler, kardiyak siklus ile birlikte aynı zamanda damar tonusunun otoregülasyonundan da kaynaklanır. Böylece vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon, beyin arterleri ve arteriyollerinin duvarlarındaki vasküler düz kas hücrelerinin tonusundaki değişikliklerden etkilenir. Damar düz kas hücre tonus otoregülasyonunun neden olduğu arteriyel ve arteriolar çaptaki değişiklikler hem intraventriküler BOS akışı hem de beyin klirensi ile ilişkilendirilmiştir. İntraserebral kan hacmi azaldığında, BOS ventriküllere akar.¹⁶

Glenfatik Akım ve Uyku

Uyanık durumdaki deneklerde BOS akışının, anestezi uygulanmış farelere kıyasla azaldığını göstermektedir.¹⁸ Bunun anestezi etkiden mi yoksa kullanılan anesteziğin bir yan etkisine mi özgü olduğunu test etmek için aynı deney doğal olarak uyuyan farelerde yapılmıştır. BOS akışının bu analizi, doğal uyku ile anestezi uygulanarak uyutulan fareler arasında benzerlik gösterdiği görülmüştür. Uyanık durumda %13-15 olan hücreler arası boşluğun hacim fraksiyonu hem uyku hem de anestezi uygulanmış farelerde %22-24'e genişlediğini gösterilmiştir. Bu uykunun metabolitlerin temizlenmesine elverişli olduğunu gösterir. Glenfatik fonksiyonunun, uyanık farelerde çok az aktif olduğu, ancak anestezi altındaki farelerde ve doğal olarak uyuyan farelerde çok aktif olduğu gözleminin, glenfatik aktivitesinin düzenlenmesinde uyku halinin önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Uyanık farelere lokal olarak verilen norepinefrin reseptör antagonistlerinin, uyku veya anestezi altında gözlemlendiği gibi neredeyse eşdeğer olan bir BOS akışı olduğu saptanmıştır.¹⁸ Uyku durumunda hücreler arası hacmin artması, akıma karşı doku direncini azaltarak BOS-hücreler arası sıvı değişimine izin vermektedir. Bu nedenle, uyanık durumda norepinefrin salınımı hücreler arası alanı azaltır. Norepinefrin ayrıca plexus choroideus'daki epitel hücrelerine doğrudan etki eder ve BOS üretimini inhibe eder. Bunun tersine, uyku durumunu taklit eden norepinefrin sinyalinin kaldırılması, BOS üretimini artırır.¹

Hablitz ve ark. anestezi altında 6 anestezi ajanla farelerde glenfatik akışı sistematik olarak karşılaştırmışlar.¹⁹ Analizleri sonucunda glenfatik

akışın, kortikal delta dalga aktivitesinin gücüyle doğru orantılı, kalp hızıyla ters orantılı olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, anestezi ajan seçiminin BOS akışını büyük ölçüde etkileyebileceğini göstermişlerdir. 1 ve 4 Hz arasındaki yavaş dalga delta salınım gücünün, özellikle beyne yüksek BOS akışı ile ilişkili olduğunu gösterdiler. Hablitz ve ark. test ettikleri altı anestezi ajanından izofluran ve deksmedetomidin klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Tek başına izofluran ile anestezinin glenfatik akışı engellediği, deksmedetomidinin ise zıt etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir. Sonuç olarak, delta gücünü artıran ve kalp atış hızlarını azaltan uygun bir anestezi seçiminin glenfatik işlevi optimize etmek için gerekli olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, uygun perivasküler sıvı akışını desteklemenin yollarını anlamak, klinikte anesteziyi takiben hızlı bilişsel iyileşme için önemli olabileceği sonucunu da belirtmişlerdir.¹⁹

Vücut Duruşu ve Glenfatik Akım

Lee ve ark.nın yaptığı çalışmada prone, supin ve lateral dekübit pozisyonlarında bulunan sıçanlarda glenfatik akışı izlemek için dinamik kontrastlı MRG ve gerçek zamanlı olarak hem izleyici tutmayı hem de klirensi izlemek için kinetik modellemeyi kullanmışlardır. Çalışmanın ana bulgusu, beyindeki glenfatik akışın, lateral dekübit pozisyonundayken prone ve supin pozisyonlara kıyasla en verimli olduğudur.²⁰

GLENFATİK SİSTEMİN FİZYOLOJİK FONKSİYONLARI

Glenfatik sistem molekülleri ve sıvıyı beyinden uzaklaştırmak için efferent, aynı zamanda molekülleri ve sıvıyı beyne iletebilen afferent bir yol olarak işlev görür. Glenfatik sistem beyin parankimini hücre dışı metabolitlerden ve atık ürünlerden temizler. BOS'un periarteriyel boşluklar boyunca beyne akışı beyni besler ve bu sayede glenfatik sistem glikozu nöronlara ve astrositlere dağıtır. Bunun yanında plexus choroideus'da ortaya çıkan lipitleri ve apolipoprotein E izoformlarını ve folat ve askorbat gibi belirli vitaminleri BOS aracılığıyla beyin parankimine iletir.²¹

BOS VE İNTRAKRANİYAL ÇÖZÜNENLERİN PERİFERİK DOLAŞIMA ÇIKIŞI

BOS, spatium subarachnoideum'dan birçok farklı yoldan drene olabilir. Genel olarak, BOS çıkışı ya nodi lymphatici cervicales'e ya da doğrudan venöz kan dolaşımına dökülme yoluyla gerçekleşir. Nodi lymphatici cervicales'e drenaj, birkaç farklı yoldan

gerçekleşebilir. BOS ve hücre dışı sıvı çıkışı perinöronal drenaj, dural lenfatikler, granulationes arachnoideae'lar, dura'daki parasagittal boşluklar ve büyük serebral kan damarlarının adventisya tabakası içinde gerçekleşir.²¹

Spatium subarachnoideum'a enjekte edilen bir çeşitli izleyicilerin perinöronal drenajı I, II, V, VII, IX, X ve XII kranial sinirler için tarif edilmiştir. N. olfactorius boyunca BOS'un çıkışının büyüklüğü, diğer kranial sinirlerinkinden fazladır. Spatium subarachnoideum'dan gelen BOS, foramina cribrosa'lerden cavitasi nasi'ye drene olur ve sonunda servikal lenfatiklere geçer. İnsanda n. olfactorius boyunca perinöronal BOS drenaj yolunun varlığını, pozitron emisyon tomografisi (PET) izleyicisinin concha nasalis'lere çıkışını bulan klinik çalışmalarda,²² cavitasi nasi içindeki n.olfactorius etrafındaki perinöronal boşluklarda²³ ve postmortem izleme çalışmaları²⁴ ile gösterilmiştir.

Beyin hücreler arası sıvısının, BOS ve venöz dolaşım arasında granulationes arachnoideae yoluyla sıvı alışverişi yapıldığı bilinmesine rağmen, ekstrakranial lenfatik damarlarda ve lenf nodlarında subaraknoid sıvısının bulunması, beyin drenaj sisteminde glenfatik sistemden daha fazlası olduğunu düşündürmüştür. Çalışmalar, BOS'un önemli bir kısmının ayrıca ekstrakranial lenfatik damarlara ve lenf nodlarına drene olduğunu tespit etmiştir. Aspelund ve ark.¹¹ ile Louveau ve ark.¹⁰ bu lenfatik damarların varlığını ve işlevselliğini araştırdılar. Aspelund ve ark. lenfatik damarların dura mater'de bulunduğunu ve arterler, venler ile kranial sinirlerin yanı sıra kafatası tabanındaki deliklerden dışarı çıktığını ve böylece nodi lymphatici cervicales'e taşıdığını göstermişlerdir. Dural lenfatik damarlar beyinden makromoleküllerin temizlenmesine katkıda bulunur.¹¹

Kranial BOS, medulla spinalis'ten özellikle radix'ler çevresinde çıkış yolları bulur. Bu yol ilk olarak Brierley ve Field tarafından ventriculus lateralis'lere Hindistan mürekkebi enjekte edilen tavşanlarda tanımlanmıştır.²⁵ Mürekkep, medulla spinalisin radix posterior ve radix anterior'larının yanı sıra paravertebral lenf düğümleri ve toraks, abdomen ve pelvisteki lenf düğümlerinde birikmiştir. İzleyicilerin lomber ponksiyon yoluyla intratekal uygulanmasıyla yapılan insan PET çalışmaları da medulla spinalis sinir kökleri boyunca BOS çıkışı göstermiştir.²⁶

GLENFATİK AKIMIN GÖRÜNTÜLENMESİ

Glenfatik yolun keşfi, kemirgen korteksindeki aktivasyonu için iki fotonlu lazer mikroskopunun

kullanılmasıyla mümkün olmuştur.² Transkranial makroskopik görüntüleme, dorsal korteksin büyük bir bölümünün bozulmamış bir kranium aracılığıyla aynı anda görüntülenmesini sağlayan, geniş görüş alanına sahip düşük büyütme bir objektif aracılığıyla epifloresan görüntülemeyi sağlar. BOS'un manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) kontrastlı veya kontrastsız olabilir. Kontrastlı MRG'da paramanyetik bir izleyici, genellikle kemirgenlerde cisterna magna yoluyla veya insanlarda lomber ponksiyon yoluyla intratekal olarak iletilir. Alternatif olarak, kan-beyin bariyerini geçen bir ajan, intravasküler olarak BOS'a iletilir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), intratekal olarak verilen radyoizotopların tüm vücut dinamik görüntülemesine izin verir. Bilgisayarlı tomografi (BT), *in vivo* olarak çok yüksek (100 µm) çözünürlükte tüm beyin ve vücut görüntülemesi sağlar. Floresan izleyici enjekte edilmiş hayvanlardan alınan beyin kesitlerinin histolojik analizi, histokimyasal ve immünohistokimyasal boyama ve epifloresan veya konfokal mikroskopisi ile görüntüleme ile birleştirilebilen beyin sıvısı bölmelerinde tutulumu ortaya çıkarabilir. İnvaziv olmayan bir yaklaşım olan perivasküler boşluk boyunca difüzyon tensör görüntü analizinin (ALPS) glenfatik sistem aktivitesini değerlendirebildiği bildirilmiştir. ALPS Alzheimer, Parkinsonizm ve normal basınçlı hidrosefali teşhisinde kullanılmaktadır.²⁷

Glenfatik yolu klinik olarak değerlendirebilmek için uygun bir metodoloji ile glenfatik yol fonksiyonunun değerlendirilebileceği bir görüntüleme yöntemi kullanılması gerekmektedir. Yapılan bir analiz, sıçanlarda intrasisternal gadolinyum bazlı kontrast infüzyonunu takiben kontrastlı MRG kullanılarak glenfatik sistemin değerlendirilebileceğini göstermiştir.²⁸ Ancak, intrasisternal infüzyonlar travmatik doku hasarı dahil olmak üzere iatrojenik komplikasyon riski yüksek olduğu için klinik ortamlarda nadiren kullanılmaktadır. Kontrast maddenin kan-beyin bariyerini aşarak beyne ulaştırılmasıyla ilgili zorluklar, intratekal yolla kontrast infüzyonu kullanılarak aşılabilmektedir. Lomber intratekal yöntem, BT-miyelografi için kontrast madde uygulaması, spinal anestezi ve postoperatif analjezikler ve kemoterapötik ajanlar gibi uygulamalarda rutin olarak kullanılmaktadır. Lomber intratekal kontrast uygulaması, insanlarda glenfatik yol fonksiyonunu değerlendirmek için kontrastlı MRG ile birlikte kullanılabilir faydalı bir yaklaşımdır.²⁹

BEYİN SIVI TAŞIMA SİSTEMLERİNDE PATOLOJİ

Subaraknoid Kanama

Subaraknoid kanamadaki glenfatik defektin nedeni, ekstrasvaze kan plazmasından türetilen fibrin ve fibrinojenin hücre dışı birikmesi nedeniyle perivasküler boşluğun tıkanmasından dolayıdır. Doku plazminojen aktivatörünün (tPA) glenfatik yoldan verilmesiyle yapılan tedavi, insan olmayan primatlarla yapılan prelinik bir modelde BOS klirensini ve glenfatik akışı düzeltmiştir.³⁰

Yaşlanma ve Glenfatik Aktivite

Glenfatik fonksiyon bebeklikte başlar, genç erişkinlikte zirveye ulaşır ve geri kalan yaşam süresi boyunca azalarak devam eder.¹ İntratekal olarak uygulanan ajanın yaşlı hastalarda genç hastalardan çok daha yavaş bir oranda beyin parankiminden temizlendiği kontrastlı MRG çalışmalarında deneysel olarak gösterilmiştir. Glenfatik fonksiyonda yaşa bağlı düşüşe neden olan çeşitli faktörler arasında astrogliosis sırasında AQP4 mislokasyonu ve arteriyoskleroz nedeniyle arter duvar esnekliği azalmıştır. Bu iki süreç bağımsız olarak sıvının astositik uç ayaklar boyunca ve beyin hücre dışı boşluğuna taşınmasının azalmasına yol açar ve damar hareketinin ve arteriyel duvar pulsatilitesinin zayıflamasına bağlı olarak da periarteriyel boşluk BOS akışını azaltır. Yaşlanmayla birlikte glenfatik aktivitenin azalmasına neden olan diğer faktörler, BOS üretimindeki ve BOS basıncındaki azalmadır. Glenfatik aktivitede yaşa bağlı düşüşün gözlemlenmesi önemlidir çünkü nörodejeneratif hastalıklar için tanımlanan en yüksek risk faktörü, yaşlanmadır. Yanlış katlanmış ve hiperfosforile edilmiş proteinlerin birikmesine katkıda bulunabilir. Böylece beyni nörodejeneratif bir patoloji geliştirmeye karşı daha savunmasız hale getirebilir ve bilişsel işlev bozukluğunun ilerlemesini hızlandırabilir.¹ Ayrıca yaşlanan farelerde dural lenfatik fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir. Bu da glenfatik sistemin disfonksiyonuna katkıda bulunabilir.²⁷ Yaşlı farelerin vasküler endotelial büyüme faktörü-C (VEGF-C) ile tedavisi, nodi lymphatici cervicales profunda'ya BOS izleyicilerinin daha iyi drenajını sağlamış ve gelişmiş glenfatik fonksiyon ve bilişsel fonksiyonun kurtarılması ile ilişkili olan lenfatik damar çapındaki azalmaları tersine çevirmiştir.³¹

Yaşlanmayla birlikte perivasküler boşlukların sağlıklı yaşlılarda bile genişlediği bilinmektedir. Yaşlanma ile ortaya çıkan beyin dokusu atrofisi; arterlerin

büzülmesine, arteriyel duvar geçirgenliğinin değişmesine ve vasküler demiyelinizasyona neden olup perivasküler boşlukların genişlemesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Perivasküler boşlukların genişlemesi Alzheimer, multipl skleroz gibi çeşitli hastalıklarla da ilişkilidir.³² Perivasküler boşlukların görüntülenmesi, glenfatik sistem disfonksiyonunu yansıtabilir.³³

Küçük Damar Hastalığı ve Hipertansiyon

Arter duvarının esnekliğini ve reaktivitesini bozan hastalıklar damar pulsatilitesini azaltarak periarteriyel boşluklardaki BOS akışını yavaşlatacaktır. Küçük damar hastalığı ve hipertansiyon küçük damarların vasküler duvarının kalınlaşması ile ilişkilidir. Sağlıklı yaşlanma, serebral amiloid anjiyopati, mikro enfarktüsler, kronik böbrek hastalığı ve inme dahil olmak üzere çeşitli durumlarda ve hastalıklarda glenfatik disfonksiyon veya AQP4 mislokasyonu bildirilmiştir.³⁴⁻³⁶

Alzheimer

BOS drenaj yolları Alzheimer hastalığından etkilenmektedir. İnsanlarda, kan-beyin bariyerini geçebilen intravenöz olarak uygulanan bir PET izleyicinin drenajı, Alzheimer hastalığı olan hastalarda aynı yaştaki kontrollere göre %66 oranında azalmıştır.²² Ayrıca yaşlılarda anosmi gelişimi, Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif bozuklukların gelişimi için bir risk faktörüdür.³⁷

Parkinsonizm

Parkinson hastalığında glenfatik bozukluğun prelinik bulguları, perivasküler boşlukların difüzyon tensör görüntülemesi ile desteklenmiştir. Burada perivasküler boşluklarda daha düşük glenfatik akımın, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında parkinson hastalarının bir özelliği olduğu bulundu.³⁸ BOS ve hücre dışı sıvının beyinden dural lenfatiklere ve servikal lenfatik sisteme drenajı da Parkinson hastalığında bozulmaktadır. Katılımcılara gadobutrolün intravenöz enjeksiyonları uygulandığı bir MRG çalışmasında, izleyicinin dural lenfatiklerden akışı sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Parkinson hastalarında daha yavaş olduğu bulunmuştur.³⁹

Depresyon ve Diğer Psikiyatrik Bozukluklar

Majör depresyon bozukluğu öyküsü olan hastaların otopsi örneklerinde fare modellerine benzer anormal AQP4 ekspresyonu, orbitofrontal kortekste azalmış AQP4 ekspresyonu ve hipokampusta ve locus coeruleus'ta AQP4 mRNA'nın daha düşük ekspresyon seviyeleri saptanmıştır.⁴⁰

Obezite

Obeziteye bağlı hipertansiyon gelişimi, artan lipoliz ile anjiyotensin II ve renin gibi vasküler tonusu olumsuz etkileyen adipokinlerin yüksek salgılanmasıyla bağlantılıdır. Ayrıca, normalde iştahı bastırma işlevi gören leptin, obezitede kronik olarak yükselir ve sempatik sinir sistemini aşırı uyararak hipertansiyon riskini artırır. Hipertansiyona aynı zamanda obeziteye bağlı bozulmuş endotel hücre fonksiyonu da neden olmaktadır. Delle ve ark.nın yaptığı çalışmada uzun süreli yüksek yağlı diyetle ilgili obezite ve hipertansiyona sahip farelerde, glenfatik fonksiyon belirteçleri kontrol grubuyla karşılaştırarak ölçülmüştür. Bu çalışmada yüksek yağlı diyetin obeziteye, yüksek kan basıncına, artmış kalp atış hızına ve hiperglisemiye neden olduğu nöroenflamasyon belirtileri geliştiğini gösterilmiştir.⁴¹

GLENFATİK SİSTEM YOLUYLA İNTRATEKAL TEDAVİ

Glenfatik sistem, ilaçların uygulanması ve gen terapisi için kullanılma potansiyeline sahiptir. Anestezikler, antineoplastikler ve antibiyotikler dahil olmak üzere çeşitli ilaç türleri intratekal olarak uygulanılmaktadır. Glenfatik sistemi ilaçlarla veya intravenöz hipertonic salin infüzyonuyla manipüle etmek, immünooglobulinler, oksikodon ve nalokson gibi intratekal olarak verilen ilaçların beyine iletimini artırabilir. Kan-beyin bariyeri, ilaçların doğrudan beyin omurilik sıvısına intratekal olarak uygulanmasıyla atlanabilir. BOS ile hücreler arası boşluk arasındaki sıvı değişimini destekleyen perivasküler boşluklardan oluşan bir ağ olan glenfatik sistem, BOS'tan parankime ilaç dağıtımını arttırmak için kullanılabilir.^{16,42,43}

Lilius ve ark.nın yaptığı çalışmada kütle spektrometresi ve floresan görüntüleme teknikleri kullanarak verilen α 2-adrenerjik agonist deksmedetomidinin, EEG yavaş dalga aktivitesini arttırdığını, farelerde ve sıçanlarda intratekal olarak uygulanan ilaçların beyin ve medulla spinalis'e ilaç maruziyetini arttırdığını göstermişlerdir. Oksikodon, nalokson ve IgG boyutunda bir antikor kullanarak glenfatik akışın modülasyonunun intratekal olarak uygulanan terapötiklerin dağılımı üzerinde belirgin bir etkiye sahip olduğunu gösterdiler. Bu bulgular ile intratekal olarak uygulanan terapötiklerin etkinliğini ve güvenliğini arttırmak için klinikte kullanılabilirliğini belirtmişlerdir.⁴²

Plog ve ark.nın yaptığı çalışmada BOS izleyici giriş, kan-beyin bariyerini bozmadan plazma ozmolalitesini artırarak yaklaşık 3 kat arttırıldı. BOS taşınmasının

invaziv olmayan ve dinamik ölçümlerini sağlayan bir transkraniyal optik görüntüleme ile sonuçları elde edildi. Hipertonik salin (HTS) veya mannitol ile artan plazma ozmolalitesinin ve dolayısıyla kafa içi basıncın (ICP) düşürülmesinin Kan beyin bariyerine zarar vermeden glenfatik akışı artırabileceği sonucuna ulaşmışlardır. Çalışmalarında hiperosmolar tedavinin Alzheimer fare modelinde bozulmuş glenfatik sistemi düzeltebileceğini, amiloid- β ($A\beta$) antikorunun dağılımını arttırdığını ve amiloid- β ($A\beta$) antikorunun amiloid- β ($A\beta$) plaklarına bağlanmasında artış olduğunu buldular. Plog ve ark. Yaptıkları çalışmanın immunoterapide kullanılabilirliğini, beyinden amiloid- β ($A\beta$) temizlenmesinde deneysel olarak kullanılan monoklonal antikorların KBB'ne geçişini artırabileceğini düşünmüşlerdir.⁴³

SONUÇ

Hızla gelişen bilimsel bilginin yanında son yıllara kadar göz ardı edilmiş olan glenfatik sistem üzerine yapılacak çok yönlü araştırmalar ile şimdiye kadar patogenezi açıklanamayan ya da tam olarak belirtilmemiş lokal veya sistemik birçok hastalığın mekanizmasını anlamaya ve tedavisi üzerine olumlu sonuçlar almaya katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca hastalıkların tanısı ve tedavisinin haricinde uyku ile glenfatik sistem arasında önemli bir ilişki olduğu da göz önünde bulundurulduğunda; hem uykunun insan fizyolojisi üzerindeki etkilerinin hem de bazı uyku patolojilerinin ileri safhalarda detaylı şekilde aydınlatılabileceğine inanıyoruz.

Yazarlık katkı beyanı

Konsept ve dizayn: İÇ.

Verilerin elde edilmesinde: İÇ.

Verilerin analizi ve yorumlanmasında: İÇ, OT.

Makale yazımında: İÇ.

Makale revizyonu ve entelektüel katkı: İÇ, OT.

Gözetiminde: OT.

Yazar çıkar çatışması

Yazarların arasında potansiyel çıkar çatışmaları yoktur.

Fon

Bu araştırma için maddi destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A beginner's guide. *Neurochem Res.* 2015;40(12):2583-2599. doi:10.1007/s11064-015-1581-6
2. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates csf flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med.* 2012;4(147):147ra111. doi:10.1126/scitranslmed.3003748

3. Di Matteo B, Tarabella V, Filardo G, et al. Art in Science: Giovanni Paolo Mascagni and the Art of Anatomy. *Clinical Orthopaedics & Related Research*. 2015;473(3):783-788. doi:10.1007/s11999-014-3909-y
4. Sandrone S, Moreno-Zambrano D, Kipnis J, van Gijn J. A (delayed) history of the brain lymphatic system. *Nat Med*. 2019;25(4):538-540. doi:10.1038/s41591-019-0417-3
5. Prineas JW. Multiple Sclerosis: Presence of Lymphatic Capillaries and Lymphoid Tissue in the Brain and Spinal Cord. *Science*. 1979;203(4385):1123-1125. doi:10.1126/science.424741
6. Schwalbe G. Der Arachnoidalraum ein Lymphraum und sein Zusammenhang mit dem Perichoroidalraum. *Centralbl med Wiss*. 1969;7:465-467.
7. Földi M, Gellért A, Kozma M, Poberai M, Zoltán OT, Csanda E. New contributions to the anatomical connections of the brain and the lymphatic system. *Acta Anat (Basel)*. 1966;64(4):498-505. doi:10.1159/000142849
8. Rennels ML, Gregory TF, Blaumanis OR, Fujimoto K, Grady PA. Evidence for a “paravascular” fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. *Brain Res*. 1985;326(1):47-63. doi:10.1016/0006-8993(85)91383-6
9. Louveau A, Harris TH, Kipnis J. Revisiting the Mechanisms of CNS Immune Privilege. *Trends in Immunology*. 2015;36(10):569-577. doi:10.1016/j.it.2015.08.006
10. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015;523(7560):337-341. doi:10.1038/nature14432
11. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *Journal of Experimental Medicine*. 2015;212(7):991-999. doi:10.1084/jem.20142290
12. Munk AS, Wang W, Bèchet NB, et al. PDGF-B is required for development of the Glymphatic System. *Cell Rep*. 2019;26(11):2955-2969.e3. doi:10.1016/j.celrep.2019.02.050
13. Antila S, Karaman S, Nurmi H, et al. Development and plasticity of meningeal lymphatic vessels. *Journal of Experimental Medicine*. 2017;214(12):3645-3667. doi:10.1084/jem.20170391
14. Gómez DG, DiBenedetto AT, Pavese AM, Firpo A, Hershan DB, Potts DG. Development of arachnoid villi and granulations in man. *cells tissues organs*. 1981;111(3):247-258. doi:10.1159/000145473
15. Ringstad G, Eide PK. Cerebrospinal fluid tracer efflux to parasagittal dura in humans. *Nat Commun*. 2020;11(1):354. doi:10.1038/s41467-019-14195-x
16. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. Fluid transport in the brain. *Physiological Reviews*. 2022;102(2):1025-1151. doi:10.1152/physrev.00031.2020
17. Mestre H, Tithof J, Du T, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nat Commun*. 2018;9(1):4878. doi:10.1038/s41467-018-07318-3
18. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373-377. doi:10.1126/science.1241224
19. Hablitz LM, Vinitzky HS, Sun Q, et al. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. *Sci Adv*. 2019;5(2):eaav5447. doi:10.1126/sciadv.aav5447
20. Lee H, Xie L, Yu M, et al. The effect of body posture on brain glymphatic transport. *J Neurosci*. 2015;35(31):11034-11044. doi:10.1523/JNEUROSCI.1625-15.2015
21. Louveau A, Plog BA, Antila S, Alitalo K, Nedergaard M, Kipnis J. Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. *J Clin Invest*. 2017;127(9):3210-3219. doi:10.1172/JCI90603
22. De Leon MJ, Li Y, Okamura N, et al. Cerebrospinal fluid clearance in alzheimer disease measured with dynamic PET. *J Nucl Med*. 2017;58(9):1471-1476. doi:10.2967/jnumed.116.187211
23. Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C, Salmasi G, Armstrong D. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2004;1(1):2. doi:10.1186/1743-8454-1-2
24. Löwhagen P, Johansson BB, Nordborg C. The nasal route of cerebrospinal fluid drainage in man. A light-microscope study. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1994;20(6):543-550. doi:10.1111/j.1365-2990.1994.tb01008.x
25. Brierley JB, Field EJ. The connexions of the spinal subarachnoid space with the lymphatic system. *J Anat*. 1948;82(Pt 3):153-166.
26. Verma A, Hesterman JY, Chazen JL, et al. Intrathecal 99m Tc-DTPA imaging of molecular passage from lumbar cerebrospinal fluid to brain and periphery in humans. *Alzheimer’s & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2020;12(1). doi:10.1002/dad2.12030
27. Dai Z, Yang Z, Chen X, et al. The aging of glymphatic system in human brain and its correlation with brain charts and neuropsychological functioning. *Cerebral Cortex*. Published online March 16, 2023:bhad086. doi:10.1093/cercor/bhad086
28. Iliff JJ, Lee H, Yu M, et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Invest*. 2013;123(3):1299-1309. doi:10.1172/JCI67677
29. Yang L, Kress BT, Weber HJ, et al. Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer. *Journal of Translational Medicine*. 2013;11(1):107. doi:10.1186/1479-5876-11-107
30. Goulay R, Flament J, Gauberti M, et al. Subarachnoid hemorrhage severely impairs brain parenchymal cerebrospinal fluid circulation in nonhuman primate. *Stroke*. 2017;48(8):2301-2305. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017014
31. Da Mesquita S, Louveau A, Vaccari A, et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer’s disease. *Nature*. 2018;560(7717):185-191. doi:10.1038/s41586-018-0368-8
32. Perivascular (Virchow–Robin) spaces. *Kastamonu Med J*. Published online September 1, 2021:86-89. doi:10.51271/KMJ-0021
33. Sugai Y, Niino K, Shibata A, et al. Association between visualization of the perivascular space and morphological changes in the brain among the community-dwelling

- elderly. *European Journal of Radiology*. 2023;162:110792. doi:10.1016/j.ejrad.2023.110792
34. Venkat P, Chopp M, Zacharek A, et al. White matter damage and glymphatic dysfunction in a model of vascular dementia in rats with no prior vascular pathologies. *Neurobiology of Aging*. 2017;50:96-106. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.002
35. Viggiano D, Wagner CA, Martino G, et al. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(8):452-469. doi:10.1038/s41581-020-0266-9
36. Gaberel T, Gakuba C, Goulay R, et al. Impaired glymphatic perfusion after strokes revealed by contrast-enhanced MRI: A new target for fibrinolysis? *Stroke*. 2014;45(10):3092-3096. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006617
37. Roberts RO, Christianson TJH, Kremers WK, et al. Association between olfactory dysfunction and amnesic mild cognitive impairment and alzheimer disease dementia. *JAMA Neurol*. 2016;73(1):93. doi:10.1001/jamaneurol.2015.2952
38. Chen HL, Chen PC, Lu CH, et al. Associations among cognitive functions, plasma DNA, and diffusion tensor image along the perivascular space (DTI-ALPS) in patients with parkinson's disease. Lloret A, ed. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021:1-10. doi:10.1155/2021/4034509
39. Ding XB, Wang XX, Xia DH, et al. Impaired meningeal lymphatic drainage in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Nat Med*. 2021;27(3):411-418. doi:10.1038/s41591-020-01198-1
40. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Glial pathology in major depressive disorder: An approach to investigate the coverage of blood vessels by astrocyte endfeet in human postmortem brain. In: Di Benedetto B, ed. *Astrocytes*. Vol 1938. *Methods in Molecular Biology*. Springer New York; 2019:247-254. doi:10.1007/978-1-4939-9068-9_17
41. Delle C, Cankar N, Digebjerg Holgersson C, et al. Long-term high-fat diet increases glymphatic activity in the hypothalamus in mice. *Sci Rep*. 2023;13:4137. doi:10.1038/s41598-023-30630-y
42. Lilius TO, Blomqvist K, Hauglund NL, et al. Dexmedetomidine enhances glymphatic brain delivery of intrathecally administered drugs. *Journal of Controlled Release*. 2019;304:29-38. doi:10.1016/j.jconrel.2019.05.005
43. Plog BA, Mestre H, Olveda GE, et al. Transcranial optical imaging reveals a pathway for optimizing the delivery of immunotherapeutics to the brain. *JCI Insight*. 2018;3(20):e120922. doi:10.1172/jci.insight.120922

To Cite: Collu I, Turamanlar O. The Glymphatic System. *Farabi Med J*. 2024;3(3):102-110. doi:10.59518/farabimedj.1420088