



Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Archives Medical Review Journal

DERLEME/REVIEW

Nörolojik Hastalıklarda Gilenfatik Sistemin Rolü: Güncel Bulgular ve Geleceğe Yönelik Araştırmalar

The Role of the Glymphatic System in Neurological Diseases: Current Findings and Future Research

Özlem Totuk¹ , Güldeniz Çetin Erci¹ , Şevki Şahin¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank SUAM, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Glymphatic system (GS) is a drainage system formed by glial cells that removes waste and soluble molecules from the brain interstitial space through the cerebrospinal fluid. Just as it plays an important role in the pathology of neurodegenerative diseases, it also has a function in all neurological diseases. Failure to remove waste materials is one of the most important causes of chronic neuroinflammation in neurodegenerative diseases. Aging, sleep, inflammation and various diseases negatively affect the function of the glymphatic system. Studies on the modulation of Aquaporin 4 channels in neurodegenerative diseases have shown promising results regarding the dysfunctions of this system. This review aims to present the current information on the functioning of GS, the factors that cause its deterioration and its relationship with neurological diseases such as Alzheimer's disease (AD), Parkinson's Disease (PD), Huntington's disease (HD), normal pressure hydrocephalus (NBH), stroke, epilepsy, amyotrophic diseases, etc. It summarizes the focus on disease groups such as lateral sclerosis (ALS), multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica spectrum diseases (NMOSD), migraine, idiopathic intracranial hypertension (IIH), and traumatic brain injury (TBI).

Keywords: Glymphatic system, neurodegenerative disease, headache, demyelinating disease, epilepsy, stroke.

ÖZET

Gilenfatik sistem (GS), glial hücreler tarafından oluşturulan, beyin omurilik sıvısı aracılığı ile beyin interstisyel alandan atık ve çözünbilir moleküllerin uzaklaştırılmasını sağlayan bir drenaj sistemidir. Nörodejeneratif hastalıkların patolojisinde önemli bir rol oynadığı gibi tüm nörolojik hastalıklarda da fonksiyonu mevcuttur. Atık maddelerin uzaklaştırılmaması nörodejeneratif hastalıklarda kronik nöroinflamasyonun en önemli sebeplerinden birisidir. Yaşlanma, uyku, inflamasyon ve çeşitli hastalıklar gilenfatik sistemin fonksiyonunu olumsuz etkiler. Nörodejeneratif hastalıklarda Aquaporin 4 kanallarının modülasyonu üzerine yapılan çalışmalar bu sistemin işlev bozukluklarına dair umut vadeden sonuçlar göstermiştir. Bu derleme, GS'in işleyişi, bozulmasına neden olan faktörler ve nörolojik hastalıklar ile ilişkisi üzerine mevcut bilgileri Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson Hastalığı (PH), Huntington hastalığı (HH), normal basınçlı hidrocefali (NBH), inme, epilepsi, amiyotrofik lateral skleroz (ALS), multipl skleroz (MS), nöromiyelitis optika spektrum hastalıkları (NMOSH), migren, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH), travmatik beyin hasarı (TBH) odak hastalık grupları üzerinden özetlemektedir.

Anahtar kelimeler: Gilenfatik sistem, nörodejeneratif hastalık, baş ağrısı, demiyelinizan hastalık, epilepsi, inme

Giriş

Gilenfatik sistem (GS), beyin omurilik sıvısı (BOS) aracılığıyla beyinden interstisyel boşluktaki atık ve çözünbilir moleküllerin uzaklaştırılmasını sağlayan, glial hücreler tarafından oluşturulan, periferik sistemdeki lenfatik drenaja benzeyen bir sistemdir¹. Beynin sağlıklı işleyişi için kritik bir rol oynar ve nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojilerinin anlaşılmasında ve yeni tedavi seçeneklerinin sunulmasında devrim niteliğinde bir keşif olarak kabul edilmektedir. 1800'lü yıllardan itibaren üzerine çalışmalar yapılmış, ancak başlangıçta ilgi görmemiştir². Elektron mikroskopi incelemelerinde lenfatik damarların açtığı porların görülmesiyle 2012 yılında tanımlanmıştır³. Beyin, vücudun ihtiyaç duyduğu glikozun dörtte birini ve oksijenin beşte birini kullanarak yüksek bir metabolit üretimine yol açar. Atık ürünlerin %40-80'inin gilenfatik sistem aracılığıyla temizlendiği düşünülmektedir⁴. Bu derlemenin amacı, gilenfatik sistemin işleyişi, bozulmasına

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Özlem Totuk, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank SUAM, İstanbul, Türkiye
e-mail: totukozlem@gmail.com

2025;34(4):253-261

doi:10.17827/aktd.1533741

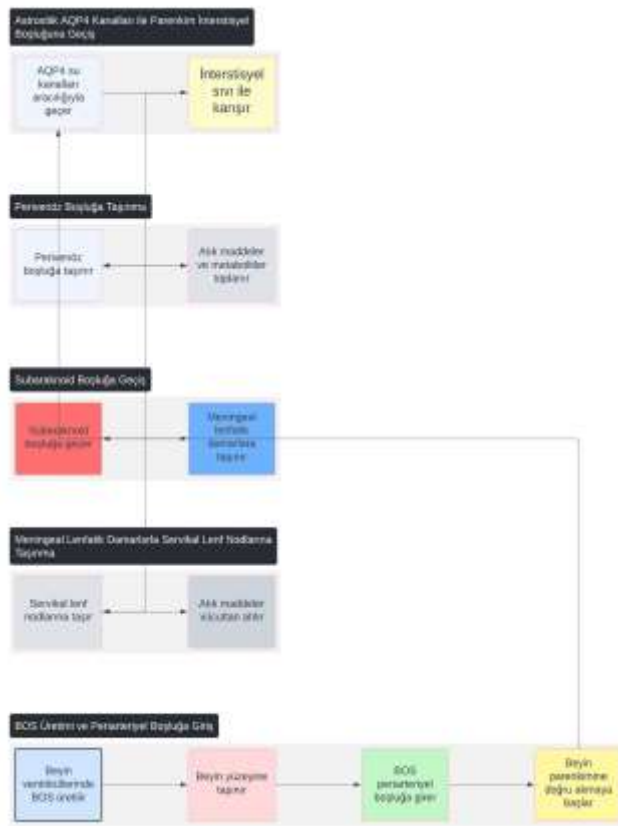
Geliş tarihi/ Received: 16.08.2024

Kabul tarihi/ Accepted: 03.12.2025

neden olan faktörler ve nörolojik hastalıklar ile ilişkisi üzerine mevcut bilgileri, Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH), normal basınçlı hidrosefali (NBH), inme, epilepsi, amiotrofik lateral skleroz (ALS), nöromiyelitis optika spektrum hastalıkları (NMOSH), multipl skleroz (MS), migren, idiopatik intrakranial hipertansiyon (İİH), travmatik beyin hasarı (TBH) ve Huntington hastalığı (HH), gibi hastalıklar üzerinden tartışmaktadır. GS fonksiyonu, tek tek nörolojik hastalıklar zemininde yapılan çalışmalar ve düşünceler, nöroinflamasyon ve kan beyin bariyeri (KBB) ile ilişkisi, GS üzerine etkili durumlar, görüntüleme yöntemleri ve modülasyonu ayrı başlıklar halinde ele alınarak yapılabilecek çalışmalara dair öngörü oluşturmak amaçlanmıştır.

Gilenfatik Sistem Fonksiyonu

GS, BOS'un periarteriyel boşluğa, oradan astrositik aquaporin 4 (AQP4) aracılığıyla parenkim interstisyel boşluğuna, perivenöz boşluğa ve ardından subaraknoid boşluğa taşınmasını içerir. Meningeal lenfatik damarlar, gilenfatik sistemin devamı olarak atık maddeleri servikal lenf nodlarına taşır⁴. AQP4 su kanalları, astrositlerin perisitlere bağlanan uç ayaklarında eksprese edilir, tüm parenkimal beyin damarlarını çevreler, su taşınımı için geniş bir yüzey sağlar ve gilenfatik sistemin ana elemanıdır⁵. BOS'un beyin parenkimine akışını ve interstisyel solütlerin klirensini sağlar⁴. AQP4 yokluğunda farelerde gilenfatik fonksiyonun ve ekstraselüler alandan metabolitlerin temizlenmesinin azaldığı gösterilmiştir⁴. Beyin hücrelerinden interstisyel alana salınan maddeler; KBB yoluyla lokal taşınma, glial hücreler tarafından yapılan fagositoz, serebral hücrelerce yapılan reseptör aracılı endositoz ve BOS drenajı ile interstisyel sıvıdan temizlenirler (şekil 1).⁶. Disfonksiyonunda toksik madde birikimi ve nörodejeneratif hastalıkların daha erken ve daha şiddetli geliştiğine dair yayınlar mevcuttur⁷. Nörodejeneratif hastalıklarda biriken toksik maddelere tepki olarak salgılanan proinflamatuvar sitokinler de nörodejenerasyon ile bir kısır döngü oluşturur⁸. Sistemin interstisyel alandaki maddeleri uzaklaştırdığına dair pek çok yayın varken, hücre içi patojenleri nasıl temizlediğine dair bilgiler hala belirsizdir⁹.



Şekil 1. Gilenfatik sistemin BOS aracılığıyla çalışmasını gösteren şematik model.

Nöroinflamasyon, Kan Beyin Bariyeri ve Gilenfatik Sistem

İnterstisyel sıvıda biriken atık maddelere karşı gelişen mikroglia aktivasyonu ve astrogliosis inflamasyonu artırır. Kronik inflamasyon, BOS akışını azaltır, perivasküler boşluklarda inflamatuvar sitokinlerin birikmesini kolaylaştırır, astrosit ve AQP4 ekspresyonunu değiştirir, perisit kaybına neden olur, KBB'yi bozarak gilenfatik sistemi etkiler ve neticesinde biriken toksik proteinlerle birlikte nörodejeneratif hastalıklar ilerler¹⁰.

Nöroinflamasyonla ilgili olarak, gilenfatik sistemin reaktif oksijen türlerini (ROT) uzaklaştırmada hayati öneme sahip olduğu bilinmektedir¹¹. Beyin dokusu, yüksek oksijen tüketimi, lipid metabolizması ve yetersiz antioksidanları nedeniyle ROT hasarına son derece duyarlıdır. Beyinde ROT fazlalığı, mikroglia tarafından tümör nekroz faktörü alfa (TNF α), interlökin 1beta (IL-1 β) ve HIF-1 α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesiyle inflamasyon yanıtı tetiklenir¹². Devamında meydana gelen nöronal dejenerasyon, astrosit hipertrofisi ve dejenerasyon inflamatuvar kaskadın devam etmesine sebep olur.

Gilenfatik Sistemin Nörolojik Hastalıklar İle İlişkisi

Alzheimer Hastalığı

AH, amiloid plaklar ve hiperfosforile tau proteininden oluşan nörofibriler yumakların birikimi ile karakterize, epizodik bellek kusuru ile başlayan progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Protein birikimlerini takip edecek şekilde nöroinflamasyon, KBB bozuklukları ve gilenfatik sistem disfonksiyonu da patogeneze etkindir. AH'da BOS klirensinin azaldığı, A β seviyelerinin arttığı, perivasküler AQP4 lokalizasyonundaki düşüklük ve konfigürasyon değişikliği olduğu ve meningeal lenf drenajının bozulduğu çalışmalarca saptanmıştır¹³. Aynı zamanda, BOS klirensi ile amiloid birikimi ters orantılı olduğu da gözlenmiştir¹⁴. Tüm bu patolojik süreçler nihayetinde nörodejenerasyon ile sonuçlanır¹⁵. A β seviyelerinin artması ile gilenfatik sistem disfonksiyonu birbirlerini etkilemeye devam ederek kısır döngüye dönüşür¹³. Son zamanlarda tau patolojisinin hücreden hücreye yayılımında (tohumlanmasında) gilenfatik sistemin bir kanal görevi gördüğü düşünülmektedir⁹. Hastalarda akşam saatlerinde artan davranışsal ve kognitif semptomların, gilenfatik sistemin uyku döneminde aktif olması sebebiyle bu saatlerde yüksek seviyede olan amiloid β nedeniyle olduğu düşünülebilir¹⁶. Sistem fonksiyonunu göstermek üzere yapılan çalışmalarda, AQP4 knockout farelerde A β temizleme oranının %55 azaldığı gösterilmiştir⁴. Meningeal lenf damarlarından BOS drenajının ablasyonu ile farelerde amiloid birikiminin artması, nörovasküler disfonksiyon, astrogliosis ve davranış sorunlarının şiddetlendiği gözlenmiştir¹⁷. Gilenfatik sistem drenajının servikal lenf nodu sistemine olduğunu göstermek üzere servikal ve koltuk altı lenf nodlarından alınan örnekte A β düzeyleri beyine benzer şekilde yüksek konsantrasyonda iken daha periferde tespit edilmemiş ya da zar zor tespit edilmiştir¹⁸.

Parkinson Hastalığı

PH, substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöronların kaybı ve Lewy cisimcikleri adı verilen intranöral inklüzyonlarda α -sinüklein birikimi ile karakterize edilen bir hareket bozukluğudur. Gilenfatik sistemin diğer patojen proteinler gibi α -sinükleinin de sistemden uzaklaştırılmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir¹⁹. α -sinükleinin uzaklaştırılmasında sorun olup patojen birikmeye başladığında reaktif astrogliosis gelişir ve bu döngü neticesinde dopaminerjik nöron kaybı gözlenir¹⁹.

Normal Basıncılı Hidrosefali

Normal Basıncılı Hidrosefali (NBH), idrar kaçırma, yürüme bozukluğu ve demanstan oluşan patognomonik bir üçlü ile karakterize edilen nörodejeneratif bir durumdur. NBH hastalarında gilenfatik MRI, BOS temizleme işleminin azaldığını göstermiştir. İnterstisyel boşluk boyunca glifatik konvektif solubl madde transportu arteriyel pulsasyonlara bağlıdır²⁰. Gilenfatik fonksiyon bozukluğu; intrakraniyal kompliyansın azalması ile NBH gibi intrakraniyal arter pulsasyonlarının restriksiyonu ile karakterize edilen, tam olarak anlaşılmayan hastalıklarda bir faktör olabilir²¹.

NBH'da azalmış intrakraniyal kompliyans ve artmış intrakraniyal pulsasyon basıncı hastalığın önemli bir özelliğidir²¹. Bu nedenle ayrıca 'Kısıtlı Arteriyel Basıncı Pulsasyon Sendromu' olarak da tanımlanmıştır²². Bu terim, azalmış intrakraniyal uyuma bağlı olarak subaraknoid alandaki arterlerin genişleme yeteneğinin azalmasına atıfta bulunur. NBH'da sınırlı arteriyel pulsasyonların gilenfatik akışı azaltarak BOS ve çözeltilerin

gilenfatik yollarla taşınmasını azalttığı ve böylece intrakraniyal kompliyansı daha da azalttığı bir kısır döngü oluşturabileceği hipotez edilebilir. Bununla birlikte azalmış intrakraniyal kompliyans; BOS akımının tıkanıklığına bağlı olarak gelişen ikincil bir fenomen de olabilir. NBH'da gilenfatik sistemin işlevine dair görüntüleme çalışmaları yapılmış olmakla birlikte AQP4 fonksiyonu ile ilgili henüz bir çalışma yayınlanmamıştır.

Son olarak NBH hastalarında, entorhinal kortekste (ERC) gilenfatik sistemin azaldığı gösterilmiştir. Bu durum NBH hastalarında izlenen demansın bir belirtici olduğunu düşündürmektedir²³.

İnme

İnme, beyin dokusunun yeterli kan akışı alamaması sonucu meydana gelen ani ve şiddetli bir nörolojik bozukluktur. İnme, beyin oksijen ve besin maddeleri alamamasına ve dolayısıyla beyin hücrelerinin kaybına yol açar. Hemorajik ve iskemik inme modellerinde gilenfatik akışın bozulduğu ve BOS temizleme işleminin azaldığı gösterilmiştir. İnmeyi takiben KBB bozulması birkaç saat içinde gelişmektedir. İskemik inmeli hastaların postmortem değerlendirmelerinde, beyin dokusunda nötrofiller, aktif mikroglialar ve bunlarda lokalize olmuş metalloproteinaz 9 arttığı saptanmıştır²⁴.

Epilepsi

Epilepsi, beyindeki anormal elektriksel aktivitelerin neden olduğu kronik bir nörolojik bozukluktur. Bu bozukluk, tekrarlayan ve genellikle beklenmedik şekilde ortaya çıkan nöbetlerle karakterizedir. Epilepsi nöbetleri, beyindeki sinir hücrelerinin (nöronların) ani ve anormal elektrik boşalmalarından kaynaklanır. Görüntüleme çalışmaları ile bazı epilepsi tiplerinde gilenfatik sistem fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir²⁵. Ancak epilepsi progresyonu ile alakalı insan çalışmaları yoktur.

Huntington Hastalığı

Huntington Hastalığı (HH), motor, nöropsikiyatrik ve bilişsel semptomların kombinasyonu ile ortaya çıkan, mutant Huntingtin protein birikimi ile seyreden otozomal dominant nörodejeneratif bir hastalıktır. Mutant Huntingtin protein birikiminde gilenfatik sistemin disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir²⁶.

Amyotrofik Lateral Skleroz

TDP43 (TARDBP geni tarafından kodlanan 414 amino asit uzunluğunda ve 43 kDa boyutunda bir proteindir), DNA ve RNA ya bağlanarak transkripsiyon ve gen ekspresyonu düzenlenmelerinde çoklu fonksiyonu bulunan bir proteindir. Hiperfosforile olması durumunda nöron veya glia hücre stoplazmalarında birikir, inklüzyon cisimleri oluşturur, bu da protein homeostasını ve gen ekspresyonunu bozarak geniş bir spektrumda (FTD, ALS, AD) prezente olabilir. Motor Nöron Hastalığı (MND), nörodejenerasyonun seçici olarak motor nöronları etkilediği bir hastalıktır. ALS, MND'nin en sık görülen şeklidir; motor korteks, beyin sapı ve omurilikte üst ve alt motor nöronların kaybıyla karakterize olup kalıcı ve ilerleyici zayıflığa yol açar. Fare çalışmalarında erken dönemde gilenfatik sistem disfonksiyonu, azalmış AQP4 polarizasyonu ve TDP-43 birikimi gözlenmiştir²⁷. Biriken patojene bağlı mikrogliya ve astrosit aktivasyonu PET ile gözlenmiş; postmortem incelemede KBB fonksiyon bozukluğu saptanmıştır²⁸.

Nöromyelitis Optika Spektrum Hastalıkları

Nöromyelitis optika nadir görülen ancak oldukça ciddi bir demiyelinizan hastalıktır. Optik sinirlerin ve spinal kordun akut ya da tekrarlayan demiyelinizan enflamasyonu ile görülür. Farelerle yapılan incelemelerde AQP4 proteinin genetik delesyonuyla gilenfatik BOS akımında %25-60 oranında azalma izlenmiştir²⁹.

Multipl Skleroz

Multipl skleroz (MS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. Myelin kılıflar, oligodendrositler ve daha az oranda akson ve sinir hücresi hasarlanır. Deneyisel otoimmün ensefalomyelit olarak adlandırılan MS modelinde, omurilik parankimasında BOS dolaşımında azalma gözlemlenmiştir³⁰. İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışma da önceki hayvan çalışmasıyla uyumlu bulgular sunmuştur. Schubert ve arkadaşları, dinamik 11C-PiB pozitron emisyon

tomografisi (PET) kullanarak BOS temizleme süreçlerindeki değişiklikleri belirlemişler; sağlıklı bireylerle kıyaslandığında, MS hastalarında lateral ventriküllerde BOS temizliğinin önemli ölçüde azaldığını tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar, BOS dinamiklerinde patolojik değişikliklerin ve gilenfatik disfonksiyonun varlığını işaret etmektedir³¹.

Yakın tarihli bir çalışmada; MS'nin birçok özelliğini yansıtan cuprizon modeli kullanılmış ve toksin kaynaklı demiyelinizasyon sürecinde astrosit ayak uçlarında AQP4 ekspresyonunun arttığı ve polarizasyonunun azaldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, ileri MS hastalarında postmortem incelenen kronik aktif lezyonlarda benzer bulgular saptanmıştır. Bu çalışma, inflamasyonun yoğun olduğu bölgelerde ve periferik bağışıklık hücrelerinin beyne girişi yaptığı noktalarda AQP4 ifadesinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir³².

MS'de, miyelin kılıflarına yönelik inflamasyon ve hasar, astrositlerin normal işlevlerini bozabilir ve gilenfatik sistemi tehlikeye atabilir³³.

Son olarak uyku bozukluklarının MS'nin başlangıcı ve ilerlemesi üzerinde etkili olabileceğini öne sürmektedir. Özellikle uyku apnesi ve huzursuz bacak sendromu (RLS) gibi gilenfatik sistem üzerinde etkili olan uyku bozuklukları mevcut MS semptomlarını kötüleştirebilir³⁴.

Migren

Migren, trigeminovasküler sistemi etkileyen nörovasküler bir hastalıktır. gilenfatik sistem ile migren patolojisi arasındaki ilişki tam olarak çözülmemiş olmakla birlikte, üç ana potansiyel mekanizma öne sürülmüştür: nöroinflamasyon, kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) düzensizliği ve kortikal yayılan depresyon (CSD)³⁵.

gilenfatik disfonksiyonu ile migren arasındaki bağlantının nöroinflamasyon zemininde geliştiği düşünülmektedir³⁶.

CGRP migren patogenezinde önemli bir sitokindir. CGRP, kan damarları üzerinde vazodilatör etki gösterir ve nöron uyarılabilirliği modülatörü olarak görev yapar. GS'deki bir bozukluğun CGRP konsantrasyonunu artırabileceği ve dolayısıyla migreni kötüleştirebileceği ileri sürülmektedir³⁷.

İdiopatik İntrakranial Hipertansiyon

gilenfatik akış azaldığında, beyin dokusunda ve sinir kılıflarında (özellikle optik sinirde) BOS birikimi meydana gelir³⁸. Bu durum PTS'nin en önemli 2 radyolojik bulgusuyla ilişkilendirilmiştir: gilenfatik sistem tıkanıklığı ve BOS birikimi. Bir diğer önemli radyolojik bulgu olan venöz sinüs stenozu ise papilödem ve BOS basınç artışı olan hastalarda tipiktir. Özellikle transvers sinüs stenozu, venöz sistem yoluyla BOS akımının bozulmasına neden olur³⁹.

Travmatik Beyin Hasarı ve İlişkili Baş Ağrısı

Travmatik beyin hasarı sıklıkla gilenfatik sistemin bozulması yoluyla travma sonrası baş ağrısı ve kronik migren gelişimi ile ilişkilidir. Araştırmalar, travmatik beyin hasarının bölgesel beyin hasarına neden olduğunu, bunun gilenfatik sistem bozulmasına yol açtığını ve bunun sonucunda çözünen maddelerin ve nörotoksik moleküllerin, baş ağrısını tetiklediğini bildirmektedir⁴⁰.

Travmatik beyin hasarı (TBI) sonrası perivasküler AQP4 polarizasyon kaybı, gilenfatik sistem fonksiyonunun bozulmasına katkıda bulunmuştur. AQP4'ün fosforilasyonunun, AQP4 subsellüler relokalizasyonunda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir⁴¹. Geçici reseptör potansiyel vanilloid 4 (TRPV4) kanalı, kalmodulin (CaM), siklik AMP (cAMP) ve protein kinaz A (PKA), AQP4'ün fosforilasyonu ve da bu relokalizasyonda rol oynamıştır⁴².

Gilenfatik Sistem Klirensini Etkileyen Durumlar

Gilenfatik klirensi etkileyen durumlar arasında doğal veya anestezi uyku durumu, AQP4'ün miktarı ve polarizasyonu, arteriyel pulsatilite, solunum, BOS üretimi ve vücut pozisyonu yer almaktadır⁴³. Fiziksel egzersiz⁴⁴ ve omega 3 yağ asitlerinin alımı⁴⁵ ile gilenfatik sistem işlevi artırılabilir.

Yaşlanma: Yaşlanma ile birlikte gilenfatik sistem işlevi azalır⁴⁶. Bu durumun sebepleri arasında yaşlanma ile uyku kalitesindeki azalma⁴; AQP4 polarizasyon kaybı ve yanlış lokalizasyonu; intrakortikal arteriyol duvarı pulsatilitesinin azalması bulunmaktadır⁴⁷.

Uyku: Gilenfatik sistemin etkinliği uyku sırasında artar⁴ ve Non-REM (NREM) döneminde aktiftir. Uyku bozukluklarında gilenfatik akış ve bağlantılı olarak atık temizlenmesi olumsuz etkilenir. Örneğin, NREM döneminde Aβ temizlenmesi iki kat artmaktadır⁴⁸. Uyku bozuklukları pek çok nörodejeneratif hastalığa eşlik etmektedir⁴⁹. Uyku bozukluğu olan kişilerde bilişsel düzeyler normal olsa dahi amiloid düzeylerinin yüksek olduğu çalışmalar mevcuttur⁵⁰. Bu da uyku bozukluğunun AD riskini artırabileceği yönünde düşüncelere sebep olmaktadır.

Yaşam Tarzı ve Kronik Hastalıklar: Fiziksel egzersiz⁴⁴ ve omega 3 yağ asitlerinin alımı⁴⁵ ile gilenfatik sistem işlevi artırılabilir. Alkolün gilenfatik sistem üzerine doz bağımlı etkileri mevcuttur; az miktarda alındığında sistemi tetiklerken, çok miktarda alındığında inhibe eder⁵¹. Bu da alkolün nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki miktar bağımlı etkisini açıklayabilir. Diyabetes mellitus ve hipertansiyon, gilenfatik sistemin fonksiyonunun azalması ile ilişkilendirilmiştir⁵². Bu hastalıkların demans için risk faktörü olmasını açıklayan bir mekanizma olabilir.

Gilenfatik Sistemde Görüntüleme Yöntemleri

Gilenfatik sistem, MRI ve PET gibi görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilebilir. İntratekal ya da intravenöz gadolinium uygulaması, difüzyon tensor görüntüleme, faz kontrast MR ve ultrafast MRI sistem değerlendirmesinde kullanılmıştır⁵³. PET-MRI, BOS temizleme yollarını ve beyin Aβ birikimini incelemek için kullanılan bir yöntemdir. Gadolinium uygulamalarında kontrast maddenin beyne girdiği ve ardından temizlendiği görülürken demans hastalarında temizlenme süreci uzamaktadır⁵⁴. Görüntüleme çalışmalarında perivasküler genişlemelerin (PVS) yetersiz gilenfatik sistem çalışması sonucu oluştuğuna dair çalışmalar mevcuttur⁵⁵. Enflamasyona ikincil durumlarda PVS'lerin görünürlüğünün artmasına bağlı beyaz cevher hiperintensitelerinin arttığına dair çalışmalar mevcuttur. Bu durum PVS'lerin nöroenflamasyon ilişkili işlev bozukluğunun sonucu olduğuna dair yorumlanmıştır⁵⁶.

Nörodejeneratif Hastalıklarda Gilenfatik Sistem Modülasyonu

Nörodejeneratif hastalıklarda gilenfatik sistem disfonksiyonuna yönelik, AQP4 kanallarının modülasyonu üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. TGN-073 (N-(3-benziloksipiridin-2-il)-benzen-sülfonamid) adlı bileşik, farelerde perivasküler boşluklardaki işaretli suyun dolaşımını artırmıştır⁵⁷. Benzer şekilde, TGN-020 (N-(1,3,4-tiadiazol-2-il) piridin-3-karboksamid dihidroklorür) adlı bileşik, farelerde AQP4'ü inhibe ederek glial skarlaşma, apoptoz ve serebral ödemde azalma sağlamıştır⁵⁸. Bir diğer çalışmada, serebral ödemin patofizyolojisine katkıda bulunduğu bilinen vazopressin'in V1a reseptörlerini seçici olarak antagonize eden SR49059 kullanılmış ve etkili AQP4 modülasyonu sağlanmıştır⁵⁹. Nörolojik patolojilerde artan çalışmalar, tiroid fonksiyonlarına odaklanmıştır; iskemik inme kemirgenlerde 3,3',5-triiodotironin (T3) uygulanmasıyla AQP4 ekspresyonunun azaldığı ve ödem karşıtı etkiler gözlenmiştir⁶⁰. Melatonin, epifiz bezinden salgılanan ve sirkadiyen ritmi düzenleyen bir hormondur⁶¹. Yapılan çalışmalarda, melatoninin serebral mitokondrilerde amiloid beta (Aβ) seviyelerini azalttığı ve Aβ klirensini artırdığı gösterilmiştir⁶². Norepinefrin, uyarılmanın temel modülatörlerinden biri olup, uykuda miktarının azaldığı bilinir. Norepinefrini azaltan α2-adrenerjik reseptörlerin güçlü agonistlerinden olan Xylazine, Prazosin (alfa 1 adrenerjik reseptör antagonisti), Propranolol (β-adrenerjik reseptör antagonisti) ve Atipamezole (alfa-2 adrenerjik antagonist) gibi ajanlar, BOS içindeki işaretli ajanların hareketinde uyku/anestezi durumuna eşdeğer artışlar sağlamıştır⁶³. Yavaş dalga uykusu sırasında gilenfatik sistemin aktif çalıştığı bilindiğinden, yavaş dalga uykusunu güçlendiren ajanlarla (Sodyum Oksibat, Olanzapin, Tiagabine ve Baklofen) yapılan çalışmalar mevcuttur⁶⁴. Adenozin, uyku-uyanıklık düzenlenmesinde rol oynayan ve uykusuzlukta bazal ön beyinde arttığı gözlemlenmiş bir nöromodulatördür⁶⁵. TBH durumunda AQP4 fonksiyon bozukluğunu gidermek üzere adenozin A2A reseptör inaktivasyonu tedavi olarak denenmiştir⁶⁶. Transkraniyal fotobiyomodülasyon (PBM) terapisinin, kemirgenlerde yapılan pilot çalışmasında, amiloid beta birikimlerinin önemli ölçüde azaldığı, bilişin düzeldiği ve lenfatik drenajın arttığı saptanmıştır⁶⁷. Ayrıca, tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyonun, gilenfatik sistem işlevlerini artırarak biliş üzerine olumlu etkileri olduğunu savunan çalışmalar bulunmaktadır⁶⁸.

Modülasyon yöntemleri ile gilenfatik sistemin daha iyi çalışır hale getirilmesi, özellikle nörodejeneratif hastalıklarda biriken toksik maddelerin uzaklaştırılmasını artırarak hastalıkta geri döndürülemez bir sonuç oluşturan kronik nöroinflamasyonun engellenmesine yardımcı olacaktır.

Sonuç

Gilenfatik sistem, beyin omurilik sıvısı aracılığıyla beyindeki atık ürünlerin ve toksinlerin temizlenmesinde kritik bir rol oynar. Nörodejeneratif hastalıklardan nöroinflamatuvar hastalıklara, travmatik beyin hasarından idiyopatik intrakraniyal hipertansiyona kadar geniş bir yelpazede, gilenfatik sistemin disfonksiyonu bu hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Gilenfatik sistemin fonksiyonunu anlamak, bu hastalıkların tedavisinde yeni hedefler ve stratejiler geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. Bu bağlamda, gilenfatik sistem üzerinde yapılan çalışmaların artırılması ve bu sistemin işleyişine yönelik daha fazla veriye ulaşılması gerekmektedir. Pek çok hastalıkta GS disfonksiyonundan bahsedilse de yeni bir kavram olması nedeni ile patofizyoloji henüz aydınlatılamamıştır. İleri çalışmalar patofizyolojinin aydınlatılmasına olanak sağlayarak nörodejeneratif kısır döngüyü kırabileceği gibi yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini de mümkün kılacaktır.

Kaynaklar

1. Nedergaard M. Neuroscience. Garbage truck of the brain. Science (New York, N.Y.). 2013;340:1529–30.
2. Lecco, V. Probable modification of the lymphatic fissures of the walls of the venous sinuses of the dura mater. Archivio Italiano di Otolgia, Rinologia e Laringologia. 1953;64:287-96.
3. Hablitz LM, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Novel Component of Fundamental Neurobiology. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2021;41:7698–7711.
4. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . Science translational medicine. 2012;4:147ra111.
5. Hladky SB, Barrand MA. The glymphatic hypothesis: the theory and the evidence. Fluids and barriers of the CNS. 2022;19:9.
6. Cooper JM, Lathuiliere A, Migliorini M, Arai AL, Wani MM, Dujardin S et al. Regulation of tau internalization, degradation, and seeding by LRP1 reveals multiple pathways for tau catabolism. The Journal of biological chemistry. 2021;296:100715.
7. Kylkilahti TM, Berends E, Ramos M, Shanbhag NC, Töger J, Markenroth Bloch K et al. Achieving brain clearance and preventing neurodegenerative diseases-A glymphatic perspective. Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2021;41:2137–49.
8. Pascoal TA, Benedet AL, Ashton NJ, Kang MS, Theriault J, Chamoun M et al. Microglial activation and tau propagate jointly across Braak stages. Nature medicine. 2021;27:1592–99.
9. Ishida K, Yamada K, Nishiyama R, Hashimoto T, Nishida I, Abe Y et al. Glymphatic system clears extracellular tau and protects from tau aggregation and neurodegeneration. The Journal of experimental medicine. 2022;219:e20211275.
10. Suresh S, Larson J, Jenrow KA. Chronic neuroinflammation impairs waste clearance in the rat brain. Frontiers in neuroanatomy. 2022;16:1013808.
11. Liu H, Luo Y, Zhao S, Tan J, Chen M, Liu X et al. A reactive oxygen species-related signature to predict prognosis and aid immunotherapy in clear cell renal cell carcinoma. Frontiers in oncology. 2023;13, 1202151.
12. Kepp O, Galluzzi L, Zitvogel L, Kroemer G. Pyroptosis - a cell death modality of its kind?. European journal of immunology. 2010;40:627–30.
13. Thomsen MS, Routhe LJ, Moos T. The vascular basement membrane in the healthy and pathological brain. Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2017;37:3300–17.
14. de Leon MJ, Li Y, Okamura N, Tsui WH, Saint-Louis LA, Glodzik L et al. Cerebrospinal Fluid Clearance in Alzheimer Disease Measured with Dynamic PET. Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine. 2017;58:1471–76.
15. Reeves BC, Karimy JK, Kundishora AJ, Mestre H, Cerci HM, Matouk C et al. Glymphatic System Impairment in Alzheimer's Disease and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. Trends in molecular medicine. 2020;26:285–95.
16. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. Science (New York, N.Y.). 2009;326:1005–07.
17. Da Mesquita S, Papadopoulos Z, Dykstra T, Brase L, Farias FG, Wall M et al. Meningeal lymphatics affect microglia responses and anti-A β immunotherapy. Nature. 2021;593:255–60.
18. Pappolla M, Sambamurti K, Vidal R, Pacheco-Quinto J, Poeggeler B, Matsubara E. Evidence for lymphatic A β clearance in Alzheimer's transgenic mice. Neurobiology of disease. 2014;71:215–19.
19. Cui H, Wang W, Zheng X, Xia D, Liu H, Qin C et al. Decreased AQP4 Expression Aggravates α -Synuclein Pathology in Parkinson's Disease Mice, Possibly via Impaired Glymphatic Clearance. Journal of molecular neuroscience: MN. 2021;71:2500–13.
20. Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, Venkataraman A, Plog BA, Liao Y et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2013;33:18190–199.

21. Eide PK, Sorteberg W. Diagnostic intracranial pressure monitoring and surgical management in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a 6-year review of 214 patients. *Neurosurgery*. 2010;66:80–91.
22. Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurgical review*. 2004;27:145–67.
23. Eide PK, Ringstad G. Delayed clearance of cerebrospinal fluid tracer from entorhinal cortex in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A glymphatic magnetic resonance imaging study. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2019;39:1355–68.
24. Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, Hernández-Guillamon M, Lo EH, Montaner J. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke*. 2008;39:1121–26.
25. Kim ST, Kim SE, Lee DA, Lee HJ, Park KM. Anti-seizure medication response and the glymphatic system in patients with focal epilepsy. *European journal of neurology*. 2024;31:e16097.
26. Liu H, Chen L, Zhang C, Liu C, Li Y, Cheng L et al. Interrogation of dynamic glucose-enhanced MRI and fluorescence-based imaging reveals a perturbed glymphatic network in Huntington's disease. *bioRxiv*, 2023-04.
27. Zamani A, Walker AK, Rollo B, Ayers KL, Farah R, O'Brien TJ et al. Impaired glymphatic function in the early stages of disease in a TDP-43 mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Translational neurodegeneration*. 2022;11:17.
28. Zou S, Lan YL, Wang H, Zhang B, Sun YG. The potential roles of aquaporin 4 in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2019;40:1541–49.
29. Mestre H, Hablitz LM, Xavier AL, Feng W, Zou W, Pu T et al. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. *eLife*. 2018;7:e40070.
30. Fournier AP, Gauberti M, Quenault A, Vivien D, Macrez R, Docagne F. Reduced spinal cord parenchymal cerebrospinal fluid circulation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2019;39:1258–65.
31. Schubert JJ, Veronese M, Marchitelli L, Bodini B, Tonietto M, Stankoff B et al. Dynamic ¹¹C-PiB PET Shows Cerebrospinal Fluid Flow Alterations in Alzheimer Disease and Multiple Sclerosis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2019;60:1452–60.
32. Rohr SO, Greiner T, Joost S, Amor S, Valk PV, Schmitz C et al. Aquaporin-4 Expression during Toxic and Autoimmune Demyelination. *Cells*. 2020;9:2187.
33. Aharoni R, Eilam R, Arnon R. Astrocytes in Multiple Sclerosis-Essential Constituents with Diverse Multifaceted Functions. *International journal of molecular sciences*. 2021;22:5904.
34. Alghaminy A, Work LM, Holmes WM. The glymphatic system and multiple sclerosis: An evolving connection. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2024;83:105456.
35. Vittorini MG, Sahin A, Trojan A, Yusufli S, Alashvili T, Bonifácio GV et al. The glymphatic system in migraine and other headaches. *The journal of headache and pain*. 2024;25:34.
36. Gu S, Li Y, Jiang Y, Huang JH, Wang F. Glymphatic Dysfunction Induced Oxidative Stress and Neuro-Inflammation in Major Depression Disorders. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2022;11:2296.
37. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals of neurology*. 1990;28:183– 87.
38. Nicholson P, Kedra A, Shotar E, Bonnin S, Boch AL, Shor N et al. Idiopathic Intracranial Hypertension: Glymphedema of the Brain. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2021;41:93–7.
39. Lenck S, Vallée F, Labeyrie MA, Touitou V, Saint-Maurice JP, Guillonnet A et al. Stenting of the Lateral Sinus in Idiopathic Intracranial Hypertension According to the Type of Stenosis. *Neurosurgery*. 2017;80:393–400.
40. Christensen J, Yamakawa GR, Shultz SR, Mychasiuk R. Is the glymphatic system the missing link between sleep impairments and neurological disorders? Examining the implications and uncertainties. *Progress in neurobiology*. 2021;198, 101917.
41. Vandebroek A, Yasui M. Regulation of AQP4 in the Central Nervous System. *International journal of molecular sciences*. 2020;21:1603.
42. Kitchen P, Salman MM, Halsey AM, Clarke-Bland C, MacDonald JA, Ishida H et al. Targeting Aquaporin-4 Subcellular Localization to Treat Central Nervous System Edema. *Cell*. 2020;181:784–99.e19.
43. Silva I, Silva J, Ferreira R, Trigo D. Glymphatic system, AQP4, and their implications in Alzheimer's disease. *Neurological research and practice*. 2021;3:5.
44. He XF, Liu DX, Zhang Q, Liang FY, Dai GY, Zeng JS et al. Voluntary Exercise Promotes Glymphatic Clearance of Amyloid Beta and Reduces the Activation of Astrocytes and Microglia in Aged Mice. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2017;10, 144.
45. Ren H, Luo C, Feng Y, Yao X, Shi Z, Liang F et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids promote amyloid- β clearance from the brain through mediating the function of the glymphatic system. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2017;31:282–93.
46. Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science (New York, N.Y.)*. 2020;370:50–56.
47. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, Wei HS, Zeppenfeld D et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Annals of neurology*. 2014;76:845–61.
48. Ju YS, Ooms SJ, Sutphen C, Macauley SL, Zangrilli MA, Jerome G et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- β levels. *Brain : a journal of neurology*. 2017;140:2104–11.
49. Zuzuárregui JRP, During EH. Sleep Issues in Parkinson's Disease and Their Management. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2020;17:1480–94.

50. Ju YE, McLeland JS, Toedebusch CD, Xiong C, Fagan AM, Duntley SP et al. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA neurology*. 2013;70:587–93.
51. Xu W, Wang H, Wan Y, Tan C, Li J, Tan L et al. Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *European journal of epidemiology*. 2017;32:31–42.
52. Mortensen KN, Sanggaard S, Mestre H, Lee H, Kostikov S, Xavier ALR et al. Impaired Glymphatic Transport in Spontaneously Hypertensive Rats. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2019;39:6365–77.
53. Si X, Guo T, Wang Z, Fang Y, Gu L, Cao L et al. Neuroimaging evidence of glymphatic system dysfunction in possible REM sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's disease*. 2022;8:54.
54. Li Y, Rusinek H, Butler T, Glodzik L, Pirraglia E, Babich J et al. Decreased CSF clearance and increased brain amyloid in Alzheimer's disease. *Fluids and barriers of the CNS*. 2022;19: 21.
55. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet. Neurology*. 2013;12:822–38.
56. Aribisala BS, Wiseman S, Morris Z, Valdés-Hernández MC, Royle NA, Maniega, SM et al. Circulating inflammatory markers are associated with magnetic resonance imaging-visible perivascular spaces but not directly with white matter hyperintensities. *Stroke*. 2014;45:605–7.
57. Huber VJ, Igarashi H, Ueki S, Kwee IL, Nakada T. Aquaporin-4 facilitator TGN-073 promotes interstitial fluid circulation within the blood–brain barrier: [17: O] H: 2: O J JVCPE MRI study. *Neuroreport*. 2018;29:697–703.
58. Sun C, Lin L, Yin L, Hao X, Tian J, Zhang X et al. Acutely Inhibiting AQP4 With TGN-020 Improves Functional Outcome by Attenuating Edema and Peri-Infarct Astroglia After Cerebral Ischemia. *Frontiers in immunology*. 2022;13:870029.
59. Jha RM, Raikwar SP, Mihaljevic S, Casabella AM, Catapano JS, Rani A et al. Emerging therapeutic targets for cerebral edema. Expert opinion on therapeutic targets. 2021;25:917–38.
60. Sadana P, Coughlin L, Burke J, Woods R, Mdzinarishvili A. Anti-edema action of thyroid hormone in MCAO model of ischemic brain stroke: Possible association with AQP4 modulation. *Journal of the neurological sciences*. 2015;354:37–45.
61. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Current neuropharmacology*. 2017;15:434–43.
62. Pappolla MA, Matsubara E, Vidal R, Pacheco-Quinto J, Poeggeler B, Zagorski M et al. Melatonin Treatment Enhances A β Lymphatic Clearance in a Transgenic Mouse Model of Amyloidosis. *Current Alzheimer research.*, 2018;15:637–42.
63. Zhao G, Han H, Yang J, Sun M, Cui D, Li Y et al. Brain interstitial fluid drainage and extracellular space affected by inhalational isoflurane: in comparison with intravenous sedative dexmedetomidine and pentobarbital sodium. *Science China. Life sciences*. 2020;63:1363–79.
64. Semyachkina-Glushkovskaya O, Postnov D, Penzel T, Kurths J. Sleep as a Novel Biomarker and a Promising Therapeutic Target for Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Alzheimer's Disease and the Blood-Brain Barrier. *International journal of molecular sciences*. 2020;21:6293.
65. Lazarus M, Oishi Y, Bjorness TE, Greene RW. Gating and the Need for Sleep: Dissociable Effects of Adenosine A $_1$ and A $_2A$ Receptors. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13, 740.
66. Zhao ZA, Li P, Ye SY, Ning YL, Wang H, Peng Y et al. Perivascular AQP4 dysregulation in the hippocampal CA1 area after traumatic brain injury is alleviated by adenosine A $_2A$ receptor inactivation. *Scientific reports*. 2017;7:2254.
67. Semyachkina-Glushkovskaya O, Abdurashitov A, Dubrovsky A, Klimova M, Agranovich I, Terskov A et al. Photobiomodulation of lymphatic drainage and clearance: perspective strategy for augmentation of meningeal lymphatic functions. *Biomedical optics express*. 2020;11:725–34.
68. Lin Y, Jin J, Lv R, Luo Y, Dai W, Li W et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the brain's drainage efficiency in a mouse model of Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica communications*. 2021;9:102.