

Kan-Beyin Bariyeri

BLOOD-BRAIN BARRIER

Nail ÖZDEMİR¹, Durgül ÖZDEMİR², Kemal YÜCESOY¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı

ÖZET

Kan-beyin bariyeri, nöral mikroçevrenin düzenlenmesi ve devamlılığının sağlanması açısından önemlidir. Beynin kapiller endotelial hücrelerinin ultrastruktürel özellikleri, sistemik kapillerdekinden farklılık gösterir. Kan-beyin bariyeri, beyin kapiller endotelial hücreleri ve onların düşük endositik aktiviteleri arasındaki kompleks sıkı bağlantılardan oluşur. Bu selektif bariyer; polar, lipide erimeyen ve beyin için potansiyel toksik maddelerin geçişine engel oluşturur. Kan-beyin bariyerindeki taşıyıcı mekanizmaların detaylarının anlaşılması çok önemlidir. Kan-beyin bariyerini etkileyen çeşitli patolojik durumlar bulunmaktadır. Bu derlemenin amacı; normal fizyolojik durumlarda ve patolojik değişikliklerde, kan-beyin bariyerinin rolünü özetlemektir.

Anahtar sözcükler: Kan-beyin bariyeri, beyin kapillerleri, taşıyıcı mekanizmalar, patolojik değişiklikler

SUMMARY

The blood-brain barrier is essential for the maintenance and regulation of the neural microenvironment. The ultrastructural features of the capillary endothelial cells of the brain differ from those of systemic capillaries. The blood-brain barrier is formed by the complex tight junctions between the endothelial cells of the brain capillaries and their low endocytic activity. This selective barrier prevents the passage of polar, lipid-insoluble and potentially toxic substances in the brain. Elucidating the details of the blood-brain barrier transport mechanism is a very important. There are a variety of pathological situations that involve the blood-brain barrier. The purpose of this review is to summarize the role of blood-brain barrier in normal physiological situations and in pathological alterations.

Key words: Blood-brain barrier, brain capillaries, transport mechanism, pathological alterations

Nail ÖZDEMİR

Huzur M. Pir Sultan Abdal S.

No:42 D:7

35320 Narlıdere/İZMİR

Tel. cv: 0232 2394146

GSM: 0543 7448096

e-mail: nailozdemir@myinet.com

Santral Sınır Sistemi (SSS), kitlesine kıyasla birim zaman zarfında, içinden fazla kan geçen organlardan biridir. Beyin korteksi kesitlerinde 1 mm²lik yüzeye yaklaşık 1000 kapiller düşer, bu değer beyaz cevherde 300 kadardır. Beyin, vücut ağırlığının %2'sini oluşturduğu halde kalp debisinin %16'sına eşit hacimde kan, 1 dakikada beyinden geçer (1). Beyni diğer organlardan farklı kılan anatomik ve fizyolojik özelliklerden, belki de en önemli olanı; özel yapıdaki bu damar sistemi ve

vasküler yüzeyleridir. Bu yüzey, esas olarak sıvı ve çözülebilir maddelerin sistemik dolaşımından interstitiuma sınırsız geçişine karşı bir barrier olarak görev yapar. Kan-Beyin Bariyeri (K-BB), beyin ekstraselüler ortamının sıkı bir şekilde düzenli olmasını sağlayan sistemdir. Nöronların elektrofizyolojik güçlerini sürdürülebilmeleri için elektrolit dengesinin sabit tutulması gerekmektedir. Beynin, özel yapıdaki vasküler endoteli sayesinde iyon transportunu ve beyin fonksiyonları için

gerekti metabolitlerin iki yönlü hareketini yönetme yeteneğindedir (2).

Kan ile beyin arasında bir bariyer varlığı ilk olarak 1885 yılında, bir bakteriolog olan Paul Ehrlich'in çalışmaları ile gündeme gelmiştir. Araştırmacı kullandığı boya maddesini intravasküler olarak uyguladıktan sonra, beyin dışında bütün organların boyandığını gördü. Bu olayı, organların boyaya karşı değişik affiniteleri olarak yorumladı. Bu yorumun yanlış olduğu 1913'te Ehrlich'in öğrencisi olan Edwin E. Goldman'ın ıyırpan mavisini intratekal vermesi ile beyin boyandığını fakat boyanın kan akımından beyine geçmediğini göstermesi ile anlaşılmıştır (3).

SSS, fonksiyonlarını normal olarak görebilmek için çok kararlı bir fizyolojik ortama ihtiyaç gösterir. Bu nedenle sinir sistemi ile kan, ve kan ile serebrospinal sıvı (BOS) arasında seçici engel mekanizmalar vardır. Kan damarı endotel hücreleri ile glial hücreler arasında sıkı bağlantılar (tight junction) ve bazal membrandan oluşan bir fizyolojik bariyer mevcuttur. K-BB adı verilen bu bariyer; SSS parankimal hücreleri ve kan damarları ile; koroid pleksus, araknoid membran, endonorium ve perinörium damarları arasındadır. Koroid pleksus epitel hücreleri arasında mevcut olan bariyere Kan-BOS Bariyeri adı verilir (4). K-BB'nin morfolojik ve işlevsel özellikleri sadece beyin kapillerlerine özgü değildir. Aynı özellikler spinal kordda ve periferik sinirleri besleyen kapillerde de vardır. Endonöral kapillerler, besleyici perinöral damarlarla birlikte Kan-Sinir Bariyeri olarak adlandırılan bir bariyer oluşturur. Bu bariyer K-BB'den biraz daha geçirgendir. Hatta, sinir sisteminin bir uzantısı olarak, retina da bariyer özelliklerine sahiptir (Kan-Retina Bariyeri) (5).

Beyin Kapillerlerinin Gelişimi

Gevşek mezenkimal membran oluşumundan sonra erken fetal periyotta 2 tabaka ortaya çıkar. Erken fetal periyotun 22-23. günlerinde nöral crest orijinli ince iç tabakadan pia mater ve arachnoid oluşur. 33-41. günlerde relatif dış tabakadan dura mater gelişir ve ve bu dış tabaka mezodermal kaynaklıdır. 25-26. günlerde yüzeysel ve derin tabakaları olan primer venöz pleksus oluşur. Primer venöz pleksusun derin tabakasından

tüm sinüsler, venöz yapılar ve bunların yanısıra kapillerler meydana gelir. Kan damarları, pia mater'le kaplı ve perivasküler boşluklar denen tünellerden geçerek SSS'ne girer. Pia mater, kan damarları kapillerlere dönüşmeden önce kaybolur. SSS'de kan kapillerleri, tamamen nöroglial hücre uzantılarının genişlemeleriyle kaplıdır. SSS kapillerleri 200 mikronun altındadır ve ötoregülasyondan etkilenmezler (6).

Kan-Beyin Bariyerindeki Beyin Kapiller Endotelial Hücrelerin Özellikleri

Dolaşımın beyin dokusu arasındaki iyon, metabolik maddeler ve sıvı değişimleri esas olarak kapiller damarlar boyunca gerçekleşir. Az miktarda küçük venüller ve arterioller düzeyinde de bu değişim olabilir. Beyin ve omurilik dokusundaki kapillerler, vücudun diğer yerlerinden farklı bir yapıya sahiptirler; bunların yapısal özellikleri nedeniyle K-BB'nin oluştuğu kabul edilir.

•Kapillerlerin sınıflandırılmasında, ultrastrüktürel özellikleri kullanılır.

Mikrovasküler Kan-Beyin Bariyerinin Ultrastrüktürel Yapısı (7-10)

1. Endotel hücreli pentalaminar tight junction'lar
2. Devamlı kapiller bazal membran
3. Endotelial hücrelerin mikropinositik aktivitelerinin kısıtlılığı
4. Endotel hücrelerinin bol miktarda mitokondri içermeleri
5. Endotel hücrelerinde fenestrasyonların olmaması
6. Kapiller bazal membranların astroglial uzantılarla sıkı şekilde desteklenmiş olması, gibi özellikler gösterir.

•K-BB'nin bariyer fonksiyonu kapiller endotel seviyesinde bulunmaktadır. Bu bölgedeki hücreler tight junction'larla birbirine bağlıdır, arada kesintiler yoktur. Goldman'ın beyin kapillerlerinin, K-BB'nin esas anatomik yapıları olduğunu ortaya atmasından sonra, 1960'ta elektron mikroskopi çalışmaları ile (Morris Karnovsky, Thomas Reese) endotel hücreleri arasındaki bağlantı daha detaylı şekilde ortaya konmuştur (10). Hücreler arasında pentalaminar tight junction olduğu gösterilmiştir. Periferik endotelial hücreler

fenestredir ya da hücreler arasında düşük rezinstanslı (5-10 ohm/cm²) tight junction'lar vardır. Zar olarak, beyin endotelial hücrelerinde yüksek rezinstanslı (1000 ohm/cm² veya daha yüksek) tight junction'lar bulunmaktadır. Junction'lardaki bu yüksek rezinstans iyonlara bile efektif bariyer oluşturur. Bu nedenle ilaçların endotel hücrelerinin arasından (sulu fazdan) geçmesine olanak yoktur. İlaç moleküllerinin endotelin lipid yapılı sitoplazmik membranının lumene bakan (luminal) kısmından geçip sitoplazmaya girmesi ve sonra endotelin dış yüzündeki (antiluminal yüzdeki) sitoplazmik membran kısmını aşması gerekir. O halde ilaç molekülleri, kandan beyin ekstrasellüler sıvısına geçebilmek için ilk basamakta iki lipid membran geçerler (1,10). Tight junction'lar, komşu endotelial membranların birbirleriyle temas ettiği bölgelerde oluşmaktadır. Bu endotelial tight junction'lar spesifik bir kasılma kuvvetine sahiptirler. Bu kasılma kuvveti sayesinde, hücre membranını zedelemeyecek düzeydeki mekanik kuvvetler karşısında, hücreler tekrar eski konumlarına gelebilmektedir. Diğer bir ifade ile tight junction oluşurabilme yeteneği, intramembranöz protein partiküllerinin varlığına ve hücreler arası fiziksel temasa bağlıdır. Membran proteininin özelliği, çözünür bir astrosit ürünü ile uyarılabilmesidir. Bu uyarılmadan sorumlu faktörün ne olduğu halen bilinmemektedir. Fakat endotelial tight junction bütünlüğünün korunması için kasıcı bir astrosit etkisi gerekmektedir. Son görüşlere göre, çeşitli beyin zedelenmelerine eşlik eden astrosit fonksiyon bozukluğu endotelial kasıcı etkinin kaybına ve sonuçta da endotelial permeabilite artışına neden olmaktadır. Travmatik beyin zedelenmesi modellerinde yapılan çalışmaların çoğunda, zedelenmenin hemen sonrasında kalıcı tight junction yıkımı gösterilememiştir. Fakat astrositlerdeki zedelenme, çözünür bir faktörün sentezi ya da salınımını defekti ile sonuçlanabilir. Böylece endotelial tight junction proteinleri uyarılamaz ve sonuç olarak membran proteinlerinin geri dönmeye ya da hasar ile gerçekleşen tight junction yenilenmesi olamaz (7).

- Endotelin altındaki bazal membran deliksizdir.
- Beyin kapiller endotel hücrelerinin pinositoz etkinlikleri çok düşüktür, içlerinde pinositik veziküllere

pek rastlanmaz. Bu durum kapillerlerin pinositozla geçişe elverişli olmadığını gösterir. Heksoz yapısındaki şekerler, aminoasitler, purinler ve monokarboksilli asitler gibi çeşitli endojen maddeler veya yapıca bunlara benzeyen ilaçlar beyin kapillerlerini aktif transport suretiyle geçerler (8).

•Vücudun diğer yerlerindeki kapillerlerden farklı olarak beyin kapillerleri, tek sıra astrosit hücrelerinden oluşan bir glia tabakası ile sarılmışlardır. Bu hücreler birbirlerine sıkı bir şekilde kenetlenmişlerdir. Astrositler, ilaç ve endojen maddeleri inaktive eden çeşitli enzimleri içerirler, bu nedenle hem geçiş engeli ve hemde metabolik engel oluştururlar. Serebral kapillerler Adenozin trifosfataz [ATPase], dehidrogenaz [süksinat, laktat, glutamat, glukoz], monoamin oksidaz [MAO], dopa dekarboksilaz, nikotinamid adenin dinükleotid [NAD], γ glutamil transpeptidaz gibi glukoz, aminoasit, nörotransmitter metabolizmasının önemli enzimlerini içerir. Son zamanlarda serebral kapillerde insulin ve α reseptörler gösterilmiştir (11).

Kan-Beyin Bariyeri Gerekliliği ve Kan-Beyin Bariyerindeki Transport Mekanizmaları

K-BB, hidrofilik non-elektrolitlerin ve iyonların hareketini belirleyen çok etkili bir bariyerdir. Bu durum, beyin ekstrasellüler sıvısının ve serebrospinal sıvının kompozisyonunun, kan konsantrasyonundan epeyce bağımsız düzenlenmesini sağlar. Böylelikle nöronlar ve glial hücreler özel düzenlenmiş bir ekstrasellüler sıvı ile karşı karşıya kalır ve bu onların normal fonksiyonları için önemlidir. Uygun beyin fonksiyonlarına en azından 3 çevresel faktör etki eder: ekstrasellüler sıvıdaki iyon konsantrasyonları, nörotransmitterler, nöronal ve non-nöronal hücreleri koruyan büyüme faktörleri. Nöronlar mümkün olduğunca kendi dışlarında gelişen bu maddelerin seviye değişikliklerinden korunmalıdır. Örneğin; nöral aktive bileşikler (mesela epinefrin) adrenal medulla'dan salgı ve kanda bulunur. Bazı nöronal ve glial büyüme artırıcı ve inhibe edici faktörlerde kanda bulunur. Bundan başka, serum iyon seviyelerindeki değişiklikler ani olabilir. K-BB'de beyin bu iyon konsantrasyonu dalgalanmalarından korur. İlk olarak iyonik dengeleme lokal faktörlerden de etkilenir. Örneğin, beyin endotel hücre-

lerinin luminal membranları yüksek konsantrasyonda Na-K-ATPaz'a sahipken, aynı endotel hücrelerin astrositik uç ayaklarında yüksek K⁺ kanal konsantrasyonuna sahiptir. Bu kanallar artmış extraselüler K⁺'u ortamdaki uzaklaştırarak nöral aktiviteyi körür (10).

Tüm maddelere karşı geçirmez olan bir K-BB öldürücü olurdu. Öyleyse bariyerin seçici bir geçirgenliği olmalıdır. SSS dışındaki hemen tüm organlarda kapiller geçirgenlik su dolu kanalların (çoğunlukla endoteller arasında bulunur) sayısı ile belirlenir. Beyin kapillerleri arasındaki tıght junctionlar, sadece sınırlı bir miktar suyun damar duvarlarını aşmasına olanak verir. Bu nedenle, maddelerin K-BB'den taşınması esas olarak kapiller endotelin bazal membranına belirlenir. Tıght junction'ların yapısı ve vezikül sayısındaki kısmi azlık nedeniyle serebrovasküler endotel permeabilitesinin çok düşük olduğunu vurgulanmıştır. Böylece beyin kapiller endotel membranı yarı geçirgen bir lipid membran olarak işlev görür ve O₂, CO₂ gibi gazların, yağda eriyen moleküllerin geçişine izin verir (12). Oysa polar maddeler ve büyük moleküller geçemezler. Suda eriyen maddeler için <200 dalton, yağda eriyen iyonize olmayan maddeler için <450 dalton, K-BB'nin endotel hücre membranının geçirgenlik sınırınıdır (Dalton; C-12 atomunun kitle ağırlığının 1/12'sine eşdeğer bir ağırlık olarak tanımlanmıştır) (4). Maddelerin pasif difüzyonla beyne geçebilmesi de büyük oranda moleküller boyutları, elektrik yükleri ve yağda eriyebilmeleri gibi fiziksel özelliklerine bağlıdır. Bir maddenin yağda çözünür olması, onun K-BB'den geçmesini sağlayan en önemli kimyasal özelliğidir. Yağda çözünürlük ise su-yag dağılımı katsayısı ile ölçülür. Örneğin, morfin göreceli olarak hidrofiliktir ve beyne iyi geçmez. Eroin bir morfin derivativesidir, daha lipofiliktir olduğu için beyne daha kolay geçer. Aminoasitler, glukoz, biyojenik aminler ve diğer esansiyel besinler membran transportörleri diye bilinen bir sistemle K-BB'ni geçebilirler (7).

Transport Mekanizmaları: Beynin yakıtını sürekli elde edebilmesi için transport çok önemlidir. Mekanizma beyne yeterli besin sağlaması ve metabolizma son ürünlerinin uzaklaştırılmasını sağlayacak biçindedir. Bu yeterli kan desteğini ve gaz (O₂, CO₂) akışını sağlamayı içerir. O₂ ve CO₂ bariyerden koşulsuz difüze

olabilirken, diğer maddelerin geçişi seçici mekanizmayla olur. Asıl yakıt D-Glukoz, bariyeri bir taşıyıcı esaslı mekanizma ile geçer. Farklı aminoasitler, peptidler, monokarboksilik asitler, nükleopetidler ve vitaminler için de spesifik taşıyıcılar mevcuttur. Bu taşıyıcılar sözkonusu substratlar için spesifik membran proteinleridir. Beyin kapillerlerinde, dolaşımdaki peptidlerin endotelial hücrelerle etkileşimi temelinde işleyen ek taşıma sistemleride vardır. Böyle reseptör esaslı mekanizmalar inorganik iyonların ve esansiyel eser metallerin beyne kazanılmasını, peptidlere bağlanarak endotel hücrelerini geçmesi ile sağlar. Steroid hormonlar gibi yağda çözünen maddeler K-BB'ni sadece bu çözünürlükleri nedeniyle geçmez. Ayrıca, bu maddelerin bağlandığı plasma proteinlerinin endotel hücreleri ile etkileşimi temelinde işleyen ek bir mekanizma da söz konusudur. Böylece bu hormonlar bariyeri proteinsız olarak geçebilirler (5,11,13,14). K-BB'nin transport karakteristiklerini hem uptake mekanizmaları (örneğin GLUT-1 glucose carrier, I.1 amino acid transporter) hem de efflux transportu (örneğin P-glycoprotein, Multidrug resistance-associated protein) oluşturur. P-glycoprotein ve Multidrug resistance-associated protein, membran proteinlerindedir ve aktif ilaç efflux pompası görevini görürler. Bu proteinler serebral endotelial hücrelerden eksprese edilirler ve lipiddde eriyen bileşiklerin beyne pasif girişlerini azaltan ek intrinsik K-BB mekanizmaları olarak işlev görürler. P-glycoprotein orijinal olarak memeli tümör hücrelerinde tanımlanmıştır. P-glycoprotein ve Multidrug resistance-associated protein mRNA'ları hem beyin kapillerlerinde hem de beyin parankiminde bulunur fakat her ikisinde salınım ve yayılım mekanizmaları farklıdır (3,13-15).

Transportta görevli taşıyıcı moleküllerin ve membrana bağlı enzimlerin dağılımında, beyindeki kapiller endotel, belirgin bir şekilde apikal/bazal farklılık gösterir. Normal koşullar altında, diğer organlardan farklı olarak, beyin kapiller endotel Ehrlich tarafından tanımlanmış olan "transendotelial makromoleküler transport"u baskılayabilme yeteneğindedir. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar, beyin endotelindeki por'ların açık olmadığı, fakat cAMP, cGMP, protein kinaz C ve arazidonik asit gibi sekonder messenger

sistemler aracılığı ile uyarılabileceği gösterilmiştir. Yine, impermeabilitenin devamlılığının, Ca^{++} protein kinaz II'ye bağımlı Ca^{++} -calmodulin olabileceği de öne sürülmüştür. Bu da beyin endotelinin fizyolojik olarak ta açılabilmesini telkin eder. K-BB elektrolit geçirgenliğinde Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^- öncelikli olup, Mg^{++} un K-BB'den geçişi yoktur. Mg^{++} geçişi için Kan-BOS Bariyerini kullanır. Bu iyon geçişleri locus cereleus'tan olan noradrenerjik aktivasyonla sağlanır (7,9).

Bu transport sistemlerinin klinik önemi Parkinson hastalığında görülmektedir. Parkinson hastalığında dopaminerjik nöron kaybı mevcuttur. Bu hastalığın tedavisinde L-Dopa kullanılır. L-Dopa nötral aminoasit taşıyıcısı ile hücre içine taşınır ve dopamine çevrilir. Dopaminin kendisi, taşınmadığı için tedavi için kullanılamaz. Ayrıca demans'ta glukoz geçişinin az olduğu bulunmuştur (5,10).

İmmatür Beyinde Kan-Beyin Bariyeri

Fetus ve yenidoğanlarda, K-BB'nin gelişmemiş olduğuna yaygın bir şekilde inanılmaktadır. Bu inancı destekleyen çoğu kanıt, fizyolojik olmayan deneysel çalışmalara dayanmaktadır. Ayrıca bariyer gelişimi hakkındaki bilgi karışıklıkları, kompleks mekanizma serileri olan K-BB'nin yetersiz tanınmasından kaynaklanmaktadır. K-BB ve Kan-BOS Bariyerindeki tıght junction'ların proteinlere karşı gösterdikleri bariyer etkisinin çok erken dönemlerden itibaren var olduğu bildirilmektedir. BOS proteini kandan, immatür koroid pleksus epitelyal hücrelerine karşı intraselüler bir mekanizma aracılığıyla geçer. Bu geçiş yolu beyin gelişiminde yalnızca erken dönemde var olan bir tubulo-endoplazmik retikulum sistemi ile sağlanır. Bu mekanizma gelişimsel olarak regüle edilir ve beyin gelişimi arttıkça etkinliği hızla azalır (16).

K-BB ve Kan-BOS Bariyerlerindeki tıght junctionların varlığının aksine, immatür beyin BOS-beyin bariyerlerinde farklı bağlantı tipleri vardır. Nöroependim hücrelerinin iç tabakaları arasında bant bağlantılar (strap junctions) ve dış tabakaları arasında da bant, kağıt, ince bağlantılar (strap junctions, wafer junctions, plate junctions) olarak adlandırılan bağlantı karışımları bulunmaktadır. BOS protein konsantrasyonunun azalmasına paralel beyin gelişimi esnasında, strap junc-

tionlar bozular (17). Bu bulguların anlamlılığı kesin değildir. Fakat erken beyin gelişiminde yüksek protein konsantrasyonunun spesifik gelişim özelliklerine katkıda bulunması, bu bulguyu desteklemektedir (16).

İmmatür beyinde küçük, lipide çözünmeyen moleküller ile sukroz ve inulin gibi düşük moleküler ağırlıklı bileşiklere karşı geçirgenlik daha fazladır. Beynin gelişiminin artmasıyla birlikte permeabilite azalır. Bu olay, porların çaplarının küçülmesinden ziyade porların sayısının azalmasına bağlıdır. İyon ve aminoasit geçişleri ile ilgili daha spesifik mekanizmalar beyin matüritesi arttıkça gelişmektedir (16).

Kan-Beyin Bariyeri Olmayan Beyin Bölgeleri

Beynin bazı bölgelerinde tıght junction'lar ile birbirlerine bağlanmış kapiler endotel hücreleri yerine, fenestral endotel hücrelerinin yer aldığı kapillerler bulunur. Dolayısıyla bu bölgeler K-BB'nden yoksundur. Beyinde K-BB'nin bulunmadığı yapılar koroid pleksus, pineal gland, subcommissural organ, subfornical organ, lamina terminalis, tuber cinereum, neurohypophysis ve area postrema'dır. Area postrema dışında tüm yapıların ventriculus tertius'a komşulukları nedeniyle bunlara paraventricular organlar denir. Çift olan area postrema dışındaki tüm paraventricular organlar orta hatta yer alır ve tektür. Damardan zengin olan bu bölgelerde proteinlerin ve küçük organik moleküllerin kandan beyin dokusuna geçişi mümkündür. Paraventricular organlardan tuber cinereum, neurohypophysis ve pineal gland nöroendokrin fonksiyonlarla ilgilidir. Subfornical organın vücut sıvıları ile ilgili düzenleyici fonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Area postrema, kandaki emetik maddelere hassas olan bir kemoreseptör fonksiyonu görür. Lamina terminalis, kanda dolaşan makromolekül ve peptidlere hassas bir kemoreseptördür. Subcommissural organın fonksiyonu ise henüz anlaşılamamıştır. Pitüiter bezde, sirkülasyondaki nörosekretuar ürünlerin geçişi için K-BB bulunmaz. Pineal bezde K-BB'nin bulunmamasının önemi bilinmemektedir. Ancak, pinealositlerin normal çalışması için, kan plazması ile yakın ilişkili olabileceğini, bu yolla kandaki hormon konsantrasyonlarını ölçebileceği düşünülmüştür. Hipotalamus bölgesinde K-BB'nin yokluğu, bu beyin bölgesinin plazma kimyasal içeriğini

ölçerek uygun metabolik aktivite modifikasyonlarının oluşması ve aynı zamanda bir bütün olarak sinir dokusunun korunmasını sağlar (18,19).

Kan-Beyin Bariyeri Fonksiyonunun Kimyasal Kontrolü

Araşidonik asit, prostanoit ve lökotrienlerin prekürsörü bir yağ asidi olup, SSS membranlarında fazlasıyla bulunmaktadır. Serebral hipoksi, iskemi, travmalar gibi beyin zedelenmelerinde araşidonik asit salınımı gerçekleşmektedir. Araşidonik asit, amfolitik özelliği nedeniyle fosfolipid tabakaya hızla girip membranın fonksiyonel özelliklerinin değiştirerek ve endotele lökosit adezyonunu ve penetrasyonunu artırıp endotel zedelenmesi yaparak beyin ödemiye neden olabilir. Araşidonik asitin direkt vazomotor etkileri bilinse de zayıftır ve metabolize olmamış araşidonik asit, beyin ödemi oluşumuna fazla katkıda bulunmaz. Araşidonik asit metabolitleri, özellikle de lökotrien'ler, K-BB fonksiyon bozukluklarında potansiyel mediatörler olarak bilinmektedir. Bir çok araştırmacı lökotrienlerin, travmatik hasarı takiben veya beyin tümörlerine eşlik eden beyin ödemiye aracılık edebileceğini bildirmektedir. Ayrıca mekanik hasarı invitro olarak insan astrositlerinden lökotrien salgılanmasını uyurabileceğini daha önceki çalışmalar ortaya koymuştur. Aynı araşidonik asit gibi lökotrienler de K-BB üzerine olan etkilerini; vazomotor regülasyonu direkt olarak etkileyerek, lökositleri aktive ederek veya lökositlerin endotele yapışmasını artırarak veya direkt olarak endotelial permeabiliteyi artırarak gerçekleştirebilirler. Lökotrien C4 ve D4, serebral arteriollerde vazokonstriksiyona neden olurlar. Bu olayın mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, multitemelen intraselüler Ca^{2+} 'un sekonder messenger kontrolü üzerinden etki etmektedirler. Lökotrienler, K-BB permeabilitesini intraselüler Ca^{2+} konsantrasyonunu artırarak gösterirler. Böylece endotel kontraksiyonu gerçekleşmekte ve tight junction'lar açılmaktadır (7).

Bradikinin, plazma proteazlarına ait kitin sisteminin önemli bir komponentüdür ve K-BB fonksiyonunu etkilemektedir. Bradikinin, serebrovasküler permeabiliteyi büyük moleküler maddelere ve suya karşı artırmakta ve güçlü arteriel dilatatör olarak görev

yapmaktadır. Bradikinin'in K-BB permeabilitesini, pinositik aktiviteyi artırarak veya Bradikinin B2 reseptör aracılığıyla tight junction'ları açarak arttırdığı düşünülmektedir (15).

Histamin ve Serotonin'in permeabilite artırıcı ve vazodilatatör etkisi vardır. Histamin'in K-BB fonksiyon bozukluğunda rolü olduğuna dair veriler henüz yetersizdir. H1 ve H2 reseptör antagonistleri uygulayarak yapılan çalışmalar göstermiştir ki, radyoterapi sonrası ve perinatal pnömotoraksta gözlenen beyin ödemi, bu antagonistlerle azaltılabilmektedir (7).

KAN-BEYİN BARIYERİ BOZUKLUKLARI

Yeni Doğan ve Fetüste Kan-Beyin Bariyeri

K-BB intauterin hayatta oluşur ve doğumdan hemen önce çalışmaya başlar. Ayrıca yenidoğanda tam olarak gelişimini tamamlamamıştır ve erişkinden daha geçirgendir. Lipidde eriyebilen indirekt bilirubin yeni doğanda bariyeri geçer iken, erişkinde geçemez. Yeni doğanda, safra pigmenti beyin dokusu extraselüler aralığına ulaştıktan sonra nöron ve nöroglia hücrelerine de geçer. Bu da, anormal hücre fonksiyonu ve zamanla hücre ölümüne neden olur (Kern ikterus) (19).

İlaçlar ve Kan-Beyin Bariyeri

Penisilin'in sistemik olarak verilmesi, SSS'ne az miktarda geçişi ile sonuçlanır. Bu bir şanstır, çünkü penisilinün yüksek konsantrasyonda alınmasını SSS'ne toksik etkisi vardır. Ancak, menenjit durumunda, meninksler enfeksiyon bölgesinde daha geçirgen hale gelirler ve bu da yeterli antibiyotikün enfeksiyon bölgesine ulaşmasını sağlar. Kloramfenikol ve tetrasiklin'ler K-BB'ni geçerek sinir dokusuna ulaşır. Sülfonamid'li ilaçlarda K-BB'ni geçer. Sık kullanılan antibiyotiklerin K-BB'nden geçişi Tablo I'de verilmiştir. Anestetik ajanlar gibi yağda eriyen maddeler (örneğin tiopental) intravenöz verilmesini takiben hızlıca beyine geçer. Ancak suda eriyen maddeler (örneğin eksojen norepinefrin) K-BB'ni geçemez. Fenilbutazon, plazma proteome bağlanır ve oluşan büyük molekül bariyeri geçemez. Tersiyer aminlerin çoğu (örneğin atropin) yağda erir ve çok çabuk olarak beyine girer; ancak sadece periferde etki yapan quarterner azot içeren ilaçlar (örneğin atropin metilnitrat), asetilkolin, gang-

lion bloke edici ilaçlar vücut sıvılarıyla tamamen iyonize durumdadırlar ve beyne giremezler. Corpus striatum'dan salınan nörotransmitter madde dopaminin eksikliğiyle oluşan Parkinson hastalığının tedavisinde, dopamin kullanılamaz; çünkü dopamin K-BB'ni geçemez. L-Dopa ise K-BB'ni geçer ve Parkinson hastalığının tedavisinde başarıyla kullanılır (1,20,21). Endotel hücreleri arasındaki tight junction'ların fiziksel olarak ayrılması, en sık ve spesifik olarak serebral dolaşıma hiperosmolar solüsyonların (örneğin manitol) infüzyonu sırasında gerçekleşmektedir. Bazı araştırmacılara göre, bu tip interendotelial ayrılma, mekanik zedelenme sonucu ortaya çıkmaktadır. Diğer bir grup ise bu ayrılmanın sadece hızlı ve reversibl bir

fenomen olduğunu ve bu olayın interstisyuma sıvı geçişinde çok az role sahip olduğunu savunmaktadır. Rapoport ve Robinson ozmotik tedaviyi takiben görülen geçici tight junction ayrılmasının hızlı bir şekilde geriye döndüğünü ve olayın esas olarak endotel hücrelerinin büzüşme ve kontraksiyonlarına bağlı olduğunu göstermiştir (7). İlginç olarak, inflamasyonda rol alan bazı mediatörlerin K-BB permeabilitesi üzerine etkilerinin, endotelial kontraksiyonu gerçekleştirdiğine ilişkin veriler bulunmaktadır. Bu kontraksiyonda sitozolik Ca^{++} artışı önem taşımaktadır. İntraselüler Ca^{++} 'daki artış, tight junction bölgelerine bağlı olan mikrofilamentöz kontraktil proteinlerin büzüşmesini uyarmaktadır (7,11).

Tablo I. Sık kullanılan antibiyotiklerin K-BB'nden geçişleri

Mükemmel	Yalnızca enflamasyonda iyi	Minimal	Yok
Asiklovir	Amikasin	Entromisin	Amfoterisin B
Kloramfenikol	Ampisilin	Gentamisin	Basitrasin
Etanbutol	Aztreonam	Ketokanazol	Klindamisin
Etionamid	Karbenisilin	(yüksek doz)	Kolistimetat
Flukonazol	Sefamandol	>800 mg/gün)	Itrakanazol
İzoniazid	Sefoperazon	Streptomisin	Ketokanazol
Metronidazol	Sefotaksim	Tobramisin	(düşük doz)
Mezlosilin	Seftazidim		Lankomisin
Moksalaktam	Seftizoksim		Polmiksin B
Pirazinamid	Seftriakson		Benzatin Pen. G
Rifampin	Sefuroksim		
Sulfonamidler	Sefalotin		
Trimeta/sülfü	Sefradin		
Vidarabin	Siprofloksasin		
Zidovudin	Doksisiklin		
	Kanamisin		
	Metisilin		
	Pefloksasin		
	Penisilin G		
	Tetrasiklin		
	Vankomisin		

Beyin Tümörleri ve Serebral Ödem'de Kan-Beyin Bariyeri

Beyinde tümör olması halinde vasküler endotelin özellikleri, normalden çok farklı ortaya çıkabilmektedir. Yapılan çalışmalarda primer malign, metastatik ve bazı benign serebral neoplazmaların artmış permeabilite gösteren mikrovasküler yapıya sahip oldukları ortaya çıkmıştır. Normal beyin mikrovasküler yapıları, özellikle bazal membran, perisitler, intersüsel stroma, astrosit ve astrositlere ait sitoplazmik çıkıntılarla sıkıca sarmıştır. Beyin tümörlerinde ise yeni oluşan damarlar ve eski vasküler yapı, anormal astrositler ya da metastatik tümörlerin hücreleri gibi farklı dokular tarafından sarılmaktadır. Mikrovasküler yapıların özgün karakterleri değişikliğe uğramaktadır. Oluşan bu değişiklikler interendotelial junction'larda genişleme, endotelial tight junction bütünlüğünün bozulması, endotelial hücre membran fenestrasyonlarının oluşması, bazal membranların dağılması ve endotelial hücre mitokondrilerinde azalma'yı kapsar. Bu değişiklikler normal serebral endotel yapısına ters düşen özelliklerdir ve K-BB'ni bozarak ödem için uygun ortam hazırlarlar. Beyin tümörlerine eşlik eden vasküler yapılarıdaki artmış permeabilitenin sadece pentalaminar tight junctionların kaybına bağlı olmadığı bilinmektedir. Tümörlerde permeabiliteyi artırıcı bir dizi hücresele olay da söz konusudur. Tümörlerin salgıladığı, Vascular Endothelial Growth Factor, hücre membran reseptörüne bağlanarak endotel sitozolik Ca^{++} düzeyinde ani bir artışa yol açar. Bu da hücresele aktin miktarını azaltır. Sonuç olarak endotelial hücre yapısında bozulma ortaya çıkar. Bu yapısal bozulmada ödem oluşumunda etkilidir (7). Ayrıca, yüksek dereceli astrositomaların mikrovasküler yapılarında tight junctionların açılması, elektron mikroskopik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu mikrodamarlarda tight junction proteinini occludin'in ekspresyonu azalır ve bu azalma serebral ödemin şiddeti ile koreledir. Yüksek dereceli astrositomalardan sekrete edilen Vascular Endothelial Growth Factor, angiogenesis'i stimüle eder, occludin regülasyonu azalır ve endotelial hücre permeabilitesi artar. Normalde su kanal proteini aquaporin-4, serebral mikrodamarların çevresindeki astrositlerden eksprese

edilir. Bu ekspresyon yüksek dereceli astrositomaların ve metastatik adenokarsinomaların çevresinde masif hale gelir. Serebral ödemin derecesi ve aquaporin-4 ekspresyonu arasında önemli bir korelasyon vardır (22).

Metabolik Bozukluklar ve Kan-Beyin Bariyeri

Hepatik yetmezlik ve portokaval anastomoz ile ilişkili ensefalopati'nin anlaşılması için, aminoasitlerin transportunda, bariyerdeki transport taşıyıcı sistemlerin yarışmasının hatırlanması gereklidir. Bu zeminde, yarışan aminoasitlerden birinin plazma konsantrasyonu arttığında, bariyerden olan hareket artar ve beyin dokusundaki asit konsantrasyonu yükselir. Hepatik yetmezlik ve takiben gelişen portokaval şant'ta bu kompetitif üstünlüğün geliştiği gösterilmiştir. Bu durum belirli nötral aminoasitlerin (triptofan, fenilalanin) konsantrasyonlarının artmasına ve dallı zincirli aminoasitlerin (valin, lösin, izolösin) konsantrasyonlarının azalmasına yol açar. Bu yabancı nörotransmitterlerin birikimi hepatic ensefalopati gözlenmesi ile sonuçlanır. Bariyer aminoasit transport sistemlerinin yararlı kompetitif özellikleri kullanılarak, dallı zincirli aminoasit infüzyonu ile aminoasitlerin serebral konsantrasyonunu normalize edilip, ensefalopati düzeltilir (23).

Açlık ya da rejim sırasında; laktat, 3 - hidroksi-bütirat ve asetoasetat'ın beyne transportu artırılır. Bu monokarboksilik asit transport sistemlerinde artış, K-BB'nde anatomik değişiklik kanıtı görülmesizdir olur. Hipoglisemi'nin sürmesi durumunda beyinin düzenli ek besinlere ihtiyacı, bariyerin adaptasyonu ile ilişkilidir (23).

Epilepsi ve Kan-Beyin Bariyeri

İnsan ve hayvan deneysel konvülsiyon çalışmalarında, endotelial hücreler arasındaki tight junction'lardaki değişiklikler sonucu, hem proteinlerin hem de elektrolitlerin K-BB'den permeabilitesinin arttığı görülmüştür. Bununla birlikte, nöbet sonrası kan basıncı ve kan akımında ani yükselişe bağlı, serebral kapillerler ve arteriollerde, pinositik veziküllerde artış olduğu gösterilmiştir. Bu veziküller, bozulmuş tight junction'lar boyunca, bariyerin karşısındaki yapıların normal dışındaki hareketlerinin artışına bir cevaptır. Bu

değişiklikler geçicidir ve normal serebrovasküler fonksiyon nöbet sonrası 1 saat içinde yenilenir. Yer kaplayan oluşumlara bağlı (tümör, hemoraji vb.) epileptik nöbetlerde bu yenilenme süresi gecikir ve postiktal fenomen, Todd paralizi gibi bulgular daha uzun süreli izlenir. Epilepsi'li hastaların serebral kapillerlerinde görülen anatomik değişiklikler; bazal membranın kalınlaşması, mitokondri artışı, tight junction'ların sayısında artıştır. Bu anatomik değişikliklerin bazıları Alzheimer hastalarında da gösterilmiştir (23).

Serebrovasküler Bozukluklar ve Kan-Beyin Bariyeri

ATP depleksiyonu ve membran destrüksiyonunu azleyen K-BB'nin yıkılmasıyla serum proteinlerinin extravazasyonu ve vazojenik ödem oluşur. Bu pasaj yoluyla biyjenik aminler ve diğer farmakolojik aktif bileşikler, serebral metabolizma ve reseptör bölgelerine uygun düzendeki aktive nöronlara zıt etki gösterirler. Akut hipertansiyon sonucu intraluminal basıncın artmasıyla, serebral arteriol ve kapillerlerde pinositik veziküller oluşur ve interendotelial tight junctionlar gerilir, zayıflar, ayrılma gerçekleşir. Serebral iskemide K-BB'nde iki ayrı açılış tanımlanmıştır. Birinci açılış resirkülasyondan hemen sonradır ve vazodilatasyon nedeniyle. İkincisi geç dönemdedir ve serebral dokudaki patolojik değişikliklerle ilişkilidir (11).

SSS Enfeksiyonları ve Kan-Beyin Bariyeri

Tedavi edilmemiş SSS enfeksiyonlarına bağlı selektif K-BB yıkılması, bazı beyin tümörlerinde tanımlanandan farklı değildir. Menenjitte, lökositler bariyer boyunca ilerler (kan-serebrospinal sıvı, K-BB ?) ve beyin bariyer sistemleri arasındaki glukoz transport sistemini bozar. Viral enfeksiyonların bariyer fonksiyonlarına etkisi tahminen sadece fiziksel bütünlüğü bozmak değildir, ayrıca luminal ve abluminal kapiller yüzdeki enzim aktivitelerinin translokasyonu ile ilgilidir. Beyin absesleriyle ilişkili vazojenik serebral ödem, muhtemelen beyin tümörlerinde tanımlanan bazı mekanizmalarla gelişir. Ayrıca bu ödem zamanla gelişir ve steroid tedavisine cevap verir (23).

KAYNAKLAR

1. Kayaalp O: İlaçların dağılımı. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (i) içinde Ed: O Kayaalp.

Ankara, Feryal matbaacılık, 1989;67-90.

2. Demeule M, Regina A, Jodoin J et al. Drug transport to the brain: key roles for the efflux pump P-glycoprotein in the blood-brain barrier. *Vascul Pharmacol* 2002; 38:339-348.
3. Brightman MW. The anatomic basis of the blood brain barrier. In: Neuwalt EA, ed. Implication of the blood-brain barrier and its manipulation. Vol 1. New York: Plenum Medicae Book Co; 1989;p.53-83.
4. Oktar N. Santral sinir sistemi tümörlerinin patofizyolojisi (i) içinde Ed: N. Oktar. İzmir, Açılım Yayıncılık, 1998; 35-44.
5. Kuschinsky W. Blood brain barrier and the production of cerebrospinal fluid. In: Greger R, Windhorst U, editors. *Comprehensive Human Physiology*. Vol 1. Berlin:Springer Verlag; 1996.p. 545-559.
6. Carlson BM. Développement of the nervous system. In: Carlson BM, ed. *Patten's Foundations of Embryology*. New York:Mc Graw-Hill; 1996.p.427-467.
7. Alp H. Beyin Ödemi. Temel Nöroşirürji (i) içinde Ed: Altmörs N, Baykaner K, Şekerci Z, Özyurt E, Çaner H. Ankara, 1997; 1-15.
8. Scherrmann JM. Drug delivery to brain via the blood brain barrier. *Vascul Pharmacol* 2002; 38:339-354.
9. Wolburg H, Lippoldt A. Tight junction of the blood-brain barrier: development, composition and regulation. *Vascul Pharmacol* 2002; 38:323-337.
10. Rowland LR, Fink ME, Rubin L. Cerebrospinal fluid: Blood-brain barrier, brain edema, and hydrocephalus. In: Kandell ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. *Principles of Neural Sciences*. Third edition. Elsevier Science Publishing Co; 1991; p.1050-1060.
11. Pollay M. Blood-brain barrier; cerebral edema. In: Wilkins RH, Rengachary SS, editors. *Neurosurgery*. Second edition. Vol 1A. McGraw-Hill Co; 1996. p. 335-344.
12. Abbott NJ, Revest PA. Control of brain endothelial permeability. *Cerebrovascular Brain Metab Rev* 1991; 3:39-72.
13. Hosoya K, Ohtsuki S, Terasaki T. Recent advances in the brain-to-blood efflux transport across the blood-brain barrier. *Int J Pharm* 2002; 6:15-29.
14. Abbott NJ. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J Anat* 2002; 200:629-

- 638.
15. Saunders NR, Habgood MD, Dziegielewska KM. Barrier mechanism in the brain, I. Adult brain. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26:1-11.
 16. Saunders NR, Habgood MD, Dziegielewska KM. Barrier mechanism in the brain, II. Immature brain. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:85-91.
 17. Balslev Y, Saunders NR, Mølgård K. The surface CSF-brain barrier in the developing rat brain. *J Neurocytol* 1997;26:133-148.
 18. Taner D. Ventriküler sistem ve liquor serebrospinalis. *Nöroanatomî (İ) içinde* Ed: D. Taner. ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş., Ankara, 1998;26-32.
 19. Çavdar S. Kan-beyin ve Kan-serebrospinal sıvı bariyerleri. *Tıp Fakültesi Öğrencileri için Klinik Nöroanatomî (İ) içinde* Çeviri Ed: M. Yıldırım. İstanbul, Lippincott – Williams & Wilkins / Nobel, 2000; 332-338.
 20. Dere F. Beyin ventrikülleri ve BOS dolaşımının kavranması. *Kan-beyin engeli. Nöroanatomî ve Fonksiyonel Nöroloji (İ) içinde* Ed: Dere F. Adana, Okullar Pazarı Kitabevi, 1996;73-75.
 21. Greenberg MS. Infections. In: Greenberg MS, ed. *Handbook of Neurosurgery*. Fifth edition. New York: Thieme Medical Publisher;2001.p.200-246.
 22. Davies DC. Blood-brain barrier breakdown in septic encephalopathy and brain tumors. *J Anat* 2002; 2000; 639-646.
 23. Pollay M. The blood-brain barrier. In: Youmans JR, editor. *Neurological Surgery*. Third edition, Philadelphia: W.B Saunders Co;1990; p.652-660.