

Kan Beyin Bariyeri ve İlaç Geçiş Modülasyonu

Aidai ZHUNUSHOVA^{1,2}

¹Kırgızistan- Türkiye Manas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Bişkek, KIRGIZİSTAN

²Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, Konya, TÜRKİYE

<https://orcid.org/0000-0002-5331-7648>

*e-mail: ayday.cunusova@manas.edu.kg

ÖZET

Kan-beyin bariyeri (KBB) “nörovasküler ünite” olarak da bilinen endotelial hücreler, perisitler, bağışıklık hücreleri, astrositler ve bazal membrandan oluşan karmaşık ve çok hücreli yapıdır. KBB merkezi sinir sistemi (MSS)’ni sistemik dolaşımdaki çeşitli toksinlerden ve patojenlerden korumaktadır. Endotel hücreleri, porların yokluğu, çok düşük seviyede taşıyıcı veziküllerin olması ve paraselüler geçişi kısıtlayan sıkı bağlantıların (TJ’ların) bulunması nedeniyle, bariyerin ana bileşenidir. Ayrıca, KBB’den maddelerin geçişinde rol oynayan taşıyıcılar olan ATP Bağlı Kaset süper ailesinin efluks mekanizmalarının ve Solüt Taşıyıcılar (SLC) süper ailesinin influks mekanizmalarının varlığı çoğu molekülün beyin dokusuna girişini daha da sınırlamaktadır. Bu mekanizmalar sistemik dolaşımdan beyne iyonların ve besin maddelerinin girişini düzenlemektedir. KBB’nin kısıtlayıcı eşsiz doğası aynı zamanda çok sayıda terapötik maddelerin, MSS ilaçlarının %98’inden fazlasının beyne erişimini kısıtlamaktadır. KBB’yi geçerek beyin dokusuna erişmek, bilim adamları için son birkaç yüzyıldan günümüze en büyük zorluklardan biri olmuştur. Yoğun araştırmalara rağmen binlerce insan nörodejeneratif bozukluklar, beyin tümörleri, HIV ensefalopati ve epilepsi gibi MSS hastalıklarından muzdarip durumdadırlar. Bütün dünyada, bilim adamları KBB’yi geçerek ilaç uygulama yöntemleri hakkında yoğun araştırmalar yapmaktadır. Yoğun olarak kullanılan ilaç uygulama yöntemleri non-invaziv ve invaziv yöntemler olarak 2 grupta toplanmaktadır. İnvaziv yöntemler nöroşirurji temelinde kafatasında delik açılarak, konveksiyonla artırılmış difüzyon (KAG), intraserebro ventriküler (İSV) enjeksiyon, beyin içi implantasyon (İK), TJ’ların ultrason dalgalarıyla ve iyontoforezle açılarak KBB’nin bozulması tekniklerini içerirken, non invazif yöntemler nano parçacıkların, truva atı metodunun kullanılması, ön ilaç uygulaması ve efluks taşıyıcıların inhibisyonu metotlarını içermektedir. Burun içi ilaç gönderimi gibi alternatif teknikler de mevcuttur.

MAKALE BİLGİSİ

Derleme

Geliş : 16.11.2020

Kabul: 17.12.2020

Anahtar kelimeler:

Kan Beyin Bariyeri, Nörovasküler ünite, İlaç geçişi, Modülasyon.

The Blood Brain Barrier and Its Modulation

ABSTRACT

The blood-brain barrier (BBB) is a complex multicellular structure, which composites of endothelial cells, pericytes, immune cells, astrocytes, and basement membrane, also known as the “neurovascular unit”. BBB protects the central nervous system (CNS) from the toxins and pathogens in systemic circulation. Endothelial cells are the main barrier component because of the absence of fenestrae, extremely low levels of transport vesicles, and the presence tight junctions (TJ’s), which restricts paracellular transport. Also, the presence of defense mechanisms like efflux pumps and influx pumps which are members of superfamily of membrane transporters, makes BBB impossible for penetration. These pumps regulate the entry of ions and nutrients from blood to brain. The unique nature of BBB at the same time restricts the access of a large number of therapeutic agents more than 98% of all CNS drugs into the brain. Getting drugs across the BBB is a very active field of research from past few centuries to these days. Despite of intensive research, thousands of peoples are suffering from CNS diseases, such as neurodegenerative disorders, brain tumors, HIV encephalopathy and epilepsy. Scientists from all over the world are investigating a various strategy for enhancing drug delivery through the BBB. Current methods for enhancing drug delivery classified into two groups: invasive and non-invasive methods. While invasive methods are including neurosurgical-based methods like convection-enhanced delivery, intracerebroventricular injections, intracerebral implants and also methods for disruption BBB by opening TJ’s with ultrasound and iontophoresis, non-invasive methods include using nanoparticles, Trojan horses, prodrugs technologies and inhibition of efflux transporters. Alternative technics like intranasal drug delivery are also the non-invasive methods for BBB drug delivery.

ARTICLE INFO

Review article

Received:

16.11.2020

Accepted:

17.12.2020

Keywords:

Blood-Brain Barrier, Neurovascular unite, Drug delivery, Modulation

GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi (MSS), insan vücudundaki en önemli ve hassas sistemdir. Uygun nöronal fonksiyon hücre içi ve hücreler arası sıvıda Na^+ , K^+ ve Ca^{2+} gibi iyon konsantrasyonlarının belli bir sınırları içinde tutulması ile sürdürülmektedir. MSS çeşitli kimyasallara karşı oldukça hassastır; besinlerle alınan maddelerin çoğu, periferik organ sistemlerine zarar vermeden metabolize edilip atılsa da aslında oldukça nörotoksiktir. Bu nedenle, MSS ve periferik dolaşım sistemi ortasındaki ara yüzeyin, iyon dengesinin dinamik düzenleyicisi, besin taşıyıcısı ve potansiyel zararlı moleküller için bir engel olarak işlev görmesi şarttır. Tarihsel olarak “kan beyin bariyeri” (KBB) olarak adlandırılan serebral mikro dolaşımın bu homeostatik yönü, tüm bu işlevleri yerine getirir (Hawkins and Davis 2005).

Kan-beyin bariyeri (KBB) anatomik açıdan perisitler, astrositler, nöronlar, bazal membran ve birleşim kompleksleri (junctional kompleksler) olmak üzere beş kısımdan oluşur. (Zhou et al. 2018).

Kan-Beyin Bariyerinin Görevleri

KBB'nin birkaç önemli görevi vardır. Beyine gerekli besinlerin içeri girmesini, metabolizma atık maddelerin dışarı çıkmasını sağlar. Kan ve beyin arasında iyonların ve sıvıların hareketlerini kısıtlar, nöronal fonksiyonların gerçekleşmesi için optimal bir ortam sağlayan BOS'un üretimi için gerekli olan bazı iyon taşıyıcıların ve kanalların iyonik trafiğini düzenler. BOS yapı olarak kan plazmasına benzerdir. Ancak daha düşük protein, K^+ ve Ca^{2+} düzeyi ve daha yüksek Mg^{2+} konsantrasyonuna sahiptir (Abbott, Rönnbäck, and Hansson 2006).

Kan-Beyin Bariyeri

KBB endotelleri MSS'nin homeostazisinin sıkı bir şekilde düzenlenmesini ve nöronal fonksiyonların yerine getirilmesini sağlar. Ayrıca MSS'yi toksinlerden, patojenlerden, yangı, yaralanma ve hastalıklardan korur. KBB'nin kısıtlayıcı doğası, MSS'ye ilaç gönderimi için de bir engel teşkil etmektedir ve bu nedenle, terapötik maddelerin verilmesi için KBB'yi modüle etmek veya geçmek için yöntemlerin geliştirilmesi için büyük çabalar gösterilmektedir (Daneman and Prat 2015).

KBB'yi lipofilik ve moleküler kütlesi 400-500 Da'nın altında olan küçük moleküllü ilaçlar farmakolojik olarak kolaylıkla ve önemli miktarlarda geçebilir, (Aryal et al. 2014). KBB disfonksiyonu, sinyallerin homeostazını değiştiren iyon düzensizliğine, bağışıklık hücrelerinin ve moleküllerinin MSS'ye girmesinin yanı sıra, nöronal disfonksiyon ve dejenerasyona yol açabilir (Daneman and Prat 2015). KBB'de bulunan hücre içi (endoenzimler) ve hücre dışı (ektoenzimler) enzimler ve onların kombinasyonları da metabolik bir engel görevi yaparlar (Deracinois ve ark 2015).

Sirkumventriküler Organlar

Sirkumventriküler organlar (SVO) üçüncü ve dördüncü ventrikül çevresinde bulunan ve KBB'nin olmaması ile karakterize yüksek vaskülarize yapılardır. SVO'daki kılcal damarlar TJ oluşturmaz ve kan damarları oldukça geçirgendir. SVO'lar kan, beyin parankimi ve BOS arasındaki iletişim noktalarıdır ve bağlarından dolayı sodyum ve su dengesi, kardiyovasküler düzenleme, enerji metabolizması ve immünomodülasyonda önemli bir role sahiptir (Benarroch 2011).

Nörovasküler Sistem

Willis'in çemberinden (beyine ve çevresindeki yapıları kanlandıran dolaşım anastomozu) köken alan büyük serebral arterler, daha küçük piyal arterlere ve beyin yüzeyinde subaraknoid boşluktan geçen arteriyollere ayrılır. Delikli damarlar beyinden BOS içeren Virchow-Robin boşluğu ile ayrılır. Virchow-Robin boşluğunun dış tarafında, astrositler sınırlayıcı glia membranının oluşmasına yol açar. Arteriyoller beyine giderek derin bir şekilde nüfuz ederken, Virchow Robin boşluğu kaybolur ve vasküler bazal membran astrositik uzantılarla doğrudan temas eder. Arteriyoller kademeli olarak küçülür, düz kas hücre katmanını kaybeder ve beyin kılcal damarları haline gelir. Kılcal damarlar endotel hücreleri, perisitler ve astrositik uzantılarının bulunduğu kılcal bazal laminadan oluşur (Girouard and Iadecola 2006).

Kan-Beyin Bariyerinin Hücresel Yapısı Ve Moleküler Yapısı

Serebral kan damarları diğer organlardaki damarlardan farklı olarak benzersiz yapısal ve işlevsel özelliğe sahiptir. Yapılan çok sayıdaki araştırmalar nöron, glia (astrositler, mikroglia, oligodendrositler) ve vasküler hücrelerin (endotel, düz kas hücreleri, perisitler, adventisyal hücreler) gelişimsel, yapısal ve işlevsel olarak yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu hücreler ve onların yaralanmaya karşı koordine edilmiş düzenleri arasındaki sıkı ilişkiyi vurgulamak için “nörovasküler ünite” terimi geliştirilmiştir (Girouard and Iadecola 2006).

MSS endotel hücreleri tarafından eksprese edilen moleküllerin keşfi, KBB'nin önemli yapısal ve taşıma bileşenlerinin tanımlanmasına yol açmıştır. Özellikle, MSS endotel hücreleri ve MSS dışındaki endotel hücrelerinin arasındaki moleküler farklılıkların karşılaştırılması, KBB'nin benzersiz yapısının anlaşılmasını sağlamıştır (Lu et al. 2014).

Kan-Beyin Bariyerinde Bulunan Birleşme Kompleksleri

Endotel hücrelerinin arasında hücrelerarası boşlukları ortadan kaldıran ve kandan beyin parankimal boşluğuna madde geçişini engelleyen birleşme kompleksleri bulunmaktadır. Bu kompleksler tight junction (TJ) ve adherens junction'lerden (AJ) oluşmaktadır (Sa-Pereira, Brites, and Brito 2012). Son derece sıkı, TJ'ların KBB'nin yapısındaki önemli bir özelliği kan plazmasından beyin hücre dışı sıvılarına polar maddelerin paraselüler yayılımını önemli ölçüde azaltmaktadır (Gültürk, Imir, and Tuncer 2007).

Kan-Beyin Bariyerinde Bulunan Enzimler

KBB'de bulunan endoenzimler ve ektoenzimler ve onların kombinasyonları metabolik bir engel görevi yaparlar. KBB, monoamin oksidazlar (MAO), katekol O-metil transferazlar (COMT), kolin esterazlar, GABA transaminazlar, amino peptidazlar ve endo peptidazlar gibi çeşitli nörotransmitter maddeleri metabolize edici enzimleri eksprese eder. Bu enzimler beyine hem metabolik koruma sağlar hem hücre dışı ve hücre içi birçok nöroaktif, toksik maddeleri etkisiz hale getirerek detoksifikasyon mekanizmalarında rol oynarlar (Deracinois et al. 2015).

Kan-Beyin Bariyerinden Maddelerin Geçişinde Rol Oynayan Taşıyıcılar

KBB O₂, CO₂, helyum, ksenon, N₂ gibi birçok gaz anesteziğin moleküllerini geçirir. Ayrıca yağda çözünen maddeler difüzyon yoluyla bariyeri geçebilirler. Bazal membranda yerleşen taşıyıcılar, ektoenzim ve endoenzimler bazı maddelerin içeri giriş ve dışarı akışlarını düzenlerler (Serlin et al. 2015). Bazı moleküllerin MSS'ye geçişi çoklu ilaç taşıyıcılar tarafından düzenlenir. Çoklu ilaç taşıyıcılar, lipit membranlarda yerleşen, ATP moleküllerinin hidrolizinden yararlanan ve her yerde bulunan transport proteinleridir (Serlin et al. 2015). Bazı taşıyıcılar çift yönlüdür, substratları konsantrasyon gradyanı aşağı doğru hareket ettirir ve hem luminal hem de abluminal membranlarda veya genelde sadece birinde bulunabilir (Gabathuler 2010).

KAN BEYİN BARIYERİNDEN İLAÇLARIN GEÇİŞ YOLLARI

İlaçların KBB ve kan beyin omurilik sıvısı bariyerinden (KBOSB) geçmesini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır (Çizelge 1). Genellikle MSS hastalıklarının konvansiyonel tedavilerinde kullanılan ilaçlar sistemik etki oluşturacak şekilde kullanılmaktadır. Ancak, istenilen bölgede etkili ilaç konsantrasyonlarına ulaşmak için, artırılmış doz veya uzatılmış tedavi süresi gerekmektedir. Bu durum sistemik toksisite riskini önemli ölçüde artırır. Bu nedenle ilaçların sistemik konsantrasyonlarını artırmadan MSS'e direk verme yöntemleri yoğun olarak araştırılmaktadır. MSS'e ilaç gönderim yöntemleri 3'e ayrılır (Lu et al. 2014):

- 1) Non-invaziv yöntemler
- 2) İnvaziv yöntemler
- 3) Alternatif teknikler

Çizelge 1. KBB ve KBOSB'dan ilaçların geçişini etkileyen faktörler

İlaçların Fizyolojik Özellikleri	Farmakokinetik ve Biyofarmasötik Faktörler	Dozaj Formu	Biyolojik Faktörler
Lipofiliklik	Sistemik absorpsiyon	Hazırlık, formülasyon ve ilave maddeler	Uygulama yerinin fizyolojik özellikleri
Moleküler ağırlık	Membran transportu	İlaç ya da polimerin konsantrasyon gradyanı	
Moleküler yük	Reseptörler, effluks proteinleri ve taşıyıcılara karşı afinite	Partikül büyüklüğü, esneklik ve geçirgenliği	Serebral kan akışı
Kimyasal yapı	Dağılım		
Kimyasal konformasyon	Metabolizma mekanizması	Dağılım hızı	Patolojik durum
Polimorfik yapı	Klirens		

NON-İNVAZİV YÖNTEMLER

Non invaziv yöntem kendi içinde kimyasal metotlar, biyolojik metotlar ve kolloidal ilaç taşıyıcılar olmak üzere 3'e ayrılır.

Kimyasal Metotlar**İlaçların Efluks İnhibitörleri İle Birlikte Uygulanması**

Beyine ilaç girişini (influx) ya da çoğu zaman geri atılımını (effluks) sağlayan yapı ABC protein süper ailesidir. KBB'nin yüzeyinde en aktif effluks proteinleri olarak, orda ekspres edilen ve bulunan ABCB1 ve ABCG2 ABCC2 (çoklu ilaç direnç proteini 2 ve ABCC4 de aynı yüzeyde bulunduğu belirtilmiştir (Saunders ve ark 2016). İlaçların P-gp, BCRP ve MRP'ler tarafından aktif effluksu beyin kanseri gibi hastalıklarda kullanılan ilaçların direncine katkıda bulunur. Bu nedenle, kemoterapötik ilaçların P-gp ve diğer effluks taşıyıcıların spesifik inhibitörleriyle birlikte uygulanması, antikanser ilaçlarının KBB'den geçişini arttırmak için kullanılabilir (Laquintana et al. 2009).

İnfluks Mekanizmaları

Beyine ilaç girişini (influx) sağlayan mekanizmalarının moleküler temeli, KBB'nin ve kan-BOS bariyerinin çalışmaları sırasında gen ekspresyon teknikleri kullanılarak kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Bu çalışmalar, özellikle solüt taşıyıcılar (SLC) olarak sınıflandırılan, çok sayıda genleri ortaya koymuştur (Saunders et al. 2016). SLC'lerin bazıları sadece endojen substratlara benzeyen, yüksek substrat spesifitesine sahip bileşikler taşıırken, birçoğu da [organik anyon taşıyıcılar (OAT), OAT polipeptidleri (OATP) ve büyük aminoasit taşıyıcıları (LAT1) vs.] ekzojen bileşikler için MSS'e potansiyel bir giriş yolu sağlarlar. Çevredeki bazı toksinler kendilerini endojen bir substrata kilitleyerek MSS'e giriş yapabilirler (Saunders ve ark 2016).

Lipofilik Analoglar / İlaçların Direk Konjugasyonu/ Ön İlaç Uygulanması

İlaç molekülünün lipit çözünürlüğü, KBB'yi pasif difüzyonla geçmenin ana faktörü olduğundan dolayı, kimyasal modifikasyonla ilacın kendisinin daha lipofilik bir forma (lipidizasyon) dönüştürülmesi gerekmektedir. Lipidizasyon yöntemiyle orijinal ilaç moleküllerinin polar uçlarına lipit grupları eklenerek daha iyi serebrovasküler geçirgenliğe sahip olan lipofilik analoglar elde edilebilir. Yalnız lipofilik analogların zayıf seçiciliği ve yetersiz doku dağılımı gibi dezavantajları bulunmaktadır. Ek olarak, lipidizasyon yöntemi ilaç moleküllerinde hidrofilik kısmın modifikasyonunu gerektirir (Lu et al. 2014).

Ön ilaç terimi, ilaç molekülünün aktif farmakolojik madde haline gelmeden önce metabolik işlemlerle kimyasal dönüşüm geçirmesi gereken bileşikler olarak tanımlanır. Ön ilaçları daha lipofilik hale getirmek için kimyasal modifikasyon metotları kullanılır (Lu et al. 2014).

Biyolojik Metotlar

İlaçların KBB geçmesi için kullanılan biyolojik metotlar öncelikle KBB'de molekül geçişinin fizyolojik ve anatomik temellerinin anlaşılmasını gerektirir.

Truva Atı Metodu / Hücreye Penetre Olabilen Peptid (Hpp) Aracılı İlaç Taşıyıcılar

Truva atı metodu MSS'e ilaç sunumunu arttırmak için HPP'lerin kullanılmasını içerir. HPP'ler, peptit üzerinde pozitif bir yük sağlayan birçok bazik amino asit dizisi içerir. Reseptörden bağımsız bir mekanizma ile hücre yüzeyi ile etkileşime girerler. Ayrıca, HPP'ler, kendilerine etiketlenen molekülleri hücre zarı boyunca, sitoplazmaya ve çekirdeğe taşıyabilir ve bu etki hücre tipinden bağımsızdır (Lu et al. 2014)

Eksozomlar

Eksozomlar, büyüklüğü yaklaşık 30-100 nm olan ve hücreler tarafından salgılanan küçük hücre dışı veziküllerdir. Eksozomlar, ana hücreden köken alan mRNA'ları, miRNA'ları, lipidleri ve proteinleri içeren çeşitli hücre dışı yükleri taşırlar. Serbest bırakıldıktan sonra, eksozomlar dolaşım sistemine girebilir, kendi bulunduğu bölgeden uzak bölgelere taşınırlar veya hemen mikro-ortamdaki hücreler üzerinde etkili olabilirler. Hedeflerine ulaşan eksozomlar, alıcı hücreler tarafından endositoz yoluyla alınır (András and Toborek 2016). KBB'de eksozomlarla ilişkili sınırlı literatür verileri mevcuttur. KBB'den türetilmiş eksozomlar beynin fizyolojik ve patolojik süreçlerinde önemli bir rol oynayabilir (András and Toborek 2016).

Kolloid İlaç Taşıyıcılar

Bir kolloid, tipik olarak 1 ila 1000 nm çapa sahip olan mikroskobik olarak dağılmış parçacıkların veya damlacıkların oluşturduğu bir süspansiyondur. Bu nanotekniklerin birçoğu endositoz ve/veya transsitoz yoluyla çeşitli in vitro ve in vivo KBB modellerinde etkili bir şekilde taşınabilir olduğu belirlenmiş ve beyin tümörleri, HIV ensefalopati, Alzheimer hastalığı ve akut iskemik gibi MSS hastalıklarının tedavisinde preklirik başarıları ortaya konulmuştur (Lu et al. 2014).

Nano Parçacıklar (Np)

NP'ler iki sınıfa ayrılabilir: nanokapsüller (çekirdek kabuk yapısı) ve nanosferler (matriks yapısı). NP'ler proteaz inhibitörleri dahil çeşitli terapötik ajanların MSS'e teslimatı için taşıyıcılar olarak büyük ilgi çekmektedir. Bunun nedeni, NP'lerin, biyolojik sıvılarda ve lipozomlar veya miseller gibi diğer kolloidal sistemlerle karşılaştırıldığında kapsüllenmiş ilaca daha fazla stabilite kazandırmaktadır (Lu et al. 2014). En yaygın kullanılan taşıyıcı sistemleri miseller, lipozomlar, dendrimerler, mikrokapsüller ve fonksiyonel nano parçacıklardır (Fakhoury, Takechi, and Al-Salami 2015).

Polimerik Nanoparçacıklar

Nanoparçacıklar, polimerler veya lipitlerden oluşan katı kolloidal matriks benzeri parçacıklardır. Taşıyıcı biyolojik olarak parçalanabilir olmalı, ilacı belli bir bölgeye ulaştırabilmeli, o bölgede yeterli gerilim kuvvetini oluşturabilmeli ve dolaşımında uzun süre bozulmadan kalabilmesi için yeterli gerilim kuvvetine sahip olmaları gereklidir (Kasinathan ve ark 2015). Nano parçacıkların avantajları, formülasyonlarında kullanılan düşük yardımcı madde sayısı, basit prosedürlerle hazırlanışı, yüksek fiziksel stabilite ve kronik hastalıkların tedavisinde uygun olabilen sürekli ilaç gönderim olasılığıdır (Olivier 2005).

Polimerik Miseller

Sıvı bir koloit içinde dağılmış moleküllerin küresel halidirler. Hem hidrofilik hem de hidrofobik monomer birimlerinden oluşan belirli bir ko-polimerden hazırlanırlar ve sıvıda çözünürlüğü çok düşük olan ilaçları göndermek için mükemmel bir seçimdir. Miselleri oluşturan moleküler geometri, konsantrasyon, pH ve iyonik kuvvet gibi özellikleri, son yapının toplam boyutunu ve şeklini belirler. İlaç gönderimi için misellerin kullanılmasının bir avantajı, farmasötik ilaçların biyoyararlanımını ve çözünürlüğünü önemli ölçüde artırma kabiliyetine sahip olmalarıdır (Fakhoury, Takechi, and Al-Salami 2015).

Lipozomlar

Lipozomlar yapay olarak hazırlanan ve farmasötik bileşiklerin uygulanmasında kullanılabilen küresel veziküllerdir. Lipozomlar nispeten yüksek plazma klirensine sahip olduklarından makrofajlarca kan dolaşımından hızlı bir şekilde uzaklaştırılırlar. Bu tür hedefleme sistemi, beyin hastalıklarının tedavisinde invaziv olmayan ve etkili yeni tedavi stratejileri oluşturabilir (Fakhoury, Takechi, and Al-Salami 2015).

Dendrimerler

Dendrimerler, KBB'yi ve diğer birkaç hedef noktayı geçebilme yeteneklerinden dolayı büyük ilgi gören dallanmış moleküllerdir. Küçük boyutları ve şekilleri, beyinin endotel hücrelerine nüfuz etmelerini ve MSS'nin hedeflenen bölgelerine ilaç taşınmasını sağlar. Ayrıca, kapsüllenme kabiliyetleri, düşük toksisiteleri ve suda çözünürlükleri ilaç taşıyıcıları olarak değerlendirilebilmeleri için uygun hale getirmektedir (Fakhoury, Takechi, and Al-Salami 2015).

İNVAZİV YÖNTEMLER

Bu yöntem transkraniyal ilaç gönderimi ve KBB'nin bozulması tekniklerini içerir.

Transkraniyal İlaç Verilmesi

Kafatasında delik açılarak intraserebro ventriküler (İSV) enjeksiyon, beyin içi implantasyon (İK) ve konveksiyonla artırılmış difüzyon (KAG) yöntemleriyle beyine ilaç verilebilir. Glial türevli nörotrofik faktörün (GDNF) İSV uygulanması, Parkinson hastalığı (PH) tedavisi için uygulanmıştır. Difüzyon işlemi BOS'un beyindeki normal akışına kıyasla daha yavaş bir işlemdir. İnsan beyinindeki 140 ml hacimdeki BOS, her 4-5 saatte bir tam turnoverini tamamlar ve beyinden kana geçer. Ayrıca beyine İSV ilaç gönderimi, beyinin ependimal yüzeyinde yüksek ilaç konsantrasyonuna neden olur ve subependimal astroglotik reaksiyona neden olabilir (Pardridge 2007).

Beyin İçi İmplantasyon (İk)

İntraserebral implantasyon biyodegradable polimerik matriks veya rezervuar içeren terapötik maddelerin verilmesi için klinik denemede kullanılan oldukça travmatik bir ilaç verme yöntemidir (Çizelge 2). Difüzyon ve hidrolitik polimer bozulma kombinasyonu sonucunda terapötik matriks, yaklaşık 2 ay boyunca sürekli salınma devam eder (Lu et al. 2014).

Çizelge 2. MSS'e yerleştirilen implantın avantajları ve dezavantajları (Lu et al. 2014).

Avantajları	Dezavantajları
Sürekli ilaç salınımı	İstenilen bölgeye yetersiz dağılım
Ayarlanabilir salınım özellikleri	
İstenmeyen bölgelere düşük dağılım	
Biyoyumluluk	İlacın dozu implant boyutuyla sınırlıdır
Lokal ilaç taşınması	

İntraserebro-Ventriküler (Isv) Enjeksiyon

İlaçların beyinin lomber subaraknoid boşluğa, serebral ventriküllere ya da bazal sisternaya verilmesi yöntemi, beyin ve omuriliğin bitişiğindeki yüzeylerde ya da BOS boşluklarının içinde üreyen kötü huylu tümörlerde kullanılan önemli yöntemlerden biridir (Chandran and Prasanna 2014). İntra ventriküler enjeksiyon büyük bir molekülün yavaş verilen intravenöz infüzyon şeklindedir. İntra ventriküler enjeksiyon beyin yüzeyine ilaç dağıtmak için ideal bir yoldur, ancak beyin parankimine ilaç dağıtımını için zayıf bir yöntemdir (Chandran and Prasanna 2014).

Konveksiyon Aracılığıyla Gönderim (Kag)

Konveksiyon aracılığıyla ilaç gönderim yönteminde, sıvı katater yoluyla sabit bir hızda ve beyine sürekli olarak verildiğinden difüzyon yönteminin yerine tercih edilir (Pardridge 2007). KAG'ın temel prensibi, küçük boyutlu kataterin, beyin parankimine stereotaktik olarak yerleştirilmesidir. Katater aracılığıyla enjekte edilen madde beyin parankimine aktif olarak pompalanır ve hücrelerarası boşluğa nüfuz eder. İnfüzyona birkaç gün devam edilir ve katater çıkarılır (Gabathuler 2010).

Kan-Beyin Bariyerinin Bozulması

KBB yapısının bozulması, beyin kılcal damarlarının endotelial hücreleri arasındaki sızdırmaz bağlantıyı bozarak beyine kandaki bileşenlerin girişine neden olabilir (Gabathuler 2010).

Ozmotik Bozulma

Ozmotik şok, endotel hücrelerinin büzülmesine neden olur, böylece TJ'lar deforme olur. Hipertonik mannitol solüsyonun intrakaratid uygulamasından sonra ilacın uygulaması ile beyin ve tümör dokusunda ilaç konsantrasyonunun terapötik konsantrasyonu artırılabilir (Gabathuler 2010).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (Mrg) Eşliğinde Kbb'nin Ultrasonografi İle Bozulma Tekniği

Ultrason dalgalarının KBB'nin yapısını bozma yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu yöntem KBB'nin geri dönüşümlü olarak bozulmasına izin verir. Lipid veya albümininden oluşan bir taşıyıcıya sıkışmış hava kabarcığı veya perflorokarbon damar içine enjekte edilir. Transkraniyal yolla düşük frekanslı ultrason uygulandığında, enjekte edilen hava kabarcıklarının salınımı gerçekleşir. Hava kabarcıkları beyin kılcal damarları ile etkileşime girer ve KBB bozulur. KBB'nin bu yolla bozulması 4-24 saat sürebilir (Kasinathan et al. 2015).

ALTERNATİF TEKNİKLER

İntranazal İlaç Gönderimi

Lipid dokularda çözünen küçük molekülü ilaçların nazal yolla verilmesi sonucu, BOS'ta oluşturduğu konsantrasyonu kandaki konsantrasyonunu aştığı, yani ilacın burun boşluğundan direk olarak beyinin BOS bölmesine hareket ettiğini gösterir. İlaç molekülleri önce nazal mukozal bariyeri sonra araknoid zarı geçer ve oradan olfaktor BOS'a ulaşır. O bölgede BOS'un akış yolları boyunca hareket ettiği için bu yöntem ile ilaç gönderme intraserebro ventriküler enjeksiyon yöntemine çok benzer. BOS'un üst sagittal sinüsten emilmesiyle kana geçer (Pardridge 2007).

İyontoforetik Teslimat

Son zamanlarda, MSS'e ilaç gönderimi için iyontoforetik tekniğin kullanılmasına olan ilgi artmıştır. İyontoforetik, dışarıdan elektrik akımı kullanarak KBB'den iyonize molekülleri gönderim yöntemidir. Koku yoluyla verilen bazı non invaziv iyontoforetik cihazlar, MSS'e ilaç iletimi için tasarlanmıştır. İnvaziv olmayan yöntemlerin yanında, KBB'yi makro molekül ajanlarının geçmesini sağlamak için invaziv yöntemler ve cihazlar sunulmuştur (Lu et al. 2014).

SONUÇ VE ÖNERİLER

KBB'yi geçerek beyin dokusuna erişmek, bilim adamları için en büyük zorluklardan biri olmuştur. Ancak, biyomedikal bilimler ve teknoloji alanındaki ilerleme, beyine ilaç yönlendirme alanında kayda değer ilerlemeler sağlamıştır.

Maddelerin taşınması için reseptör aracılı taşıma, influks taşıyıcı substratların geliştirilmesi, adsorptif aracılı transsitoz ve aktif efluks pompalarının inhibe edilmesi gibi ilaçların taşınması için doğal mekanizmaların ve doğal substratların kullanılması en çok araştırılan yöntemler olmuştur.

Kolloidal ilaç taşıyıcılar kullanılarak yapılan yönlendirilmiş ilaç sistemleri sitotoksik ajanların, nörotrofik peptidlerin/proteinlerin, enzimlerin, gen vektörlerinin ve diğer büyük moleküllerin beyine gönderilmesinde umut verici sonuçlar vermiştir. Çalışmalar bunların KBB'nin aşılarak ilaç gönderiminde ticarileştirilmek için önemli bir potansiyel taşıdığını göstermiştir.

KBB'nin özelliklerini değiştirmeyi amaçlayan yaklaşımlar (TJ'ların geçirgenliğinin artırılması, efluks taşıyıcı inhibisyonu), tek uygulama ya da kısa süreli tedaviler için uygundur. KBB'nin seçici olmayan şekilde bozulması ya da uzun süreli efluks sistemlerinin kimyasal olarak engellenmesi, MSS'in homeostazını olumsuz yönde etkileyerek çok çeşitli potansiyel nörotoksinlerin ve diğer maddelerin girişine izin verebilir ve istenmeyen etkilerin oluşmasına neden olabilir. Bu nedenle KBB modüle edildiğinde KBB'yi geçebilen endojen maddeler ve ksenobiyotiklerin etkilerinin de belirlenmesi için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hem KBB'nin çoklu işlevlerini hem de hastalıkların geniş varyasyonlarını ve karmaşıklıklarını dikkate alan ve her gün gelişmekte olan teknolojinin yardımı ile daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Abbott, N Joan, Lars Rönnbäck, and Elisabeth Hansson. 2006. 'Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier', *Nature reviews neuroscience*, 7: 41.
- András, Ibolya E., and Michal Toborek. 2016. 'Extracellular vesicles of the blood-brain barrier', *Tissue Barriers*, 4: e1131804.
- Aryal, Muna, Costas D Arvanitis, Phillip M Alexander, and Nathan McDannold. 2014. 'Ultrasound-mediated blood–brain barrier disruption for targeted drug delivery in the central nervous system', *Advanced drug delivery reviews*, 72: 94-109.
- Benarroch, E. E. 2011. 'Circumventricular organs: receptive and homeostatic functions and clinical implications', *Neurology*, 77: 1198-204.
- Chandran, I Sarath, and Pichandy Muthu Prasanna. 2014. 'BRITISH BIOMEDICAL BULLETIN'.
- Daneman, Richard, and Alexandre Prat. 2015. 'The blood–brain barrier', *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7: a020412.
- Deracinois, B., A. M. Lenfant, M. P. Dehouck, and C. Flahaut. 2015. 'Tissue Non-specific Alkaline Phosphatase (TNAP) in Vessels of the Brain', *Subcell Biochem*, 76: 125-51.
- Fakhoury, Marc, Ryu Takechi, and Hani Al-Salami. 2015. 'Drug permeation across the blood-brain barrier: applications of Nanotechnology', *British Journal of Medicine and Medical Research*, 6: 547-56.
- Gabathuler, R. 2010. 'Approaches to transport therapeutic drugs across the blood-brain barrier to treat brain diseases', *Neurobiol Dis*, 37: 48-57.
- Girouard, H., and C. Iadecola. 2006. 'Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease', *J Appl Physiol (1985)*, 100: 328-35.
- Gültürk, Sefa, Gonca Imir, and Ersin Tuncer. 2007. 'The Blood-Brain Barrier', *Erciyes Medical Journal*, 29: 147-54.
- Hawkins, Brian T, and Thomas P Davis. 2005. 'The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease', *Pharmacological reviews*, 57: 173-85.
- Kasinathan, N., H. V. Jagani, A. T. Alex, S. M. Volety, and J. V. Rao. 2015. 'Strategies for drug delivery to the central nervous system by systemic route', *Drug Deliv*, 22: 243-57.
- Laquintana, V., A. Trapani, N. Denora, F. Wang, J. M. Gallo, and G. Trapani. 2009. 'New strategies to deliver anticancer drugs to brain tumors', *Expert Opin Drug Deliv*, 6: 1017-32.
- Lu, Cui-Tao, Ying-Zheng Zhao, Ho Lun Wong, Jun Cai, Lei Peng, and Xin-Qiao Tian. 2014. 'Current approaches to enhance CNS delivery of drugs across the brain barriers', *International journal of nanomedicine*, 9: 2241.
- Pardridge, William M. 2007. 'Blood–brain barrier delivery', *Drug discovery today*, 12: 54-61.
- Sa-Pereira, I., D. Brites, and M. A. Brito. 2012. 'Neurovascular unit: a focus on pericytes', *Mol Neurobiol*, 45: 327-47.
- Saunders, N. R., M. D. Habgood, K. Mollgard, and K. M. Dziegielewska. 2016. 'The biological significance of brain barrier mechanisms: help or hindrance in drug delivery to the central nervous system?', *F1000Res*, 5.
- Serlin, Y., I. Shelef, B. Knyazer, and A. Friedman. 2015. 'Anatomy and physiology of the blood-brain barrier', *Semin Cell Dev Biol*, 38: 2-6.
- Zhou, Yiqun, Zhili Peng, Elif S Seven, and Roger M Leblanc. 2018. 'Crossing the blood-brain barrier with nanoparticles', *Journal of controlled release*, 270: 290-303.