

DERLEME

İskemik Beyin Hasarında Reaktif Astrositlerin Fonksiyonları

Nursel HASANOĞLU AKBULUT¹, Gonca TOPAL¹, Özhan EYİĞÖR²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp-Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

İnme, dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Memeli merkezi sinir sistemindeki (MSS) en yaygın glial hücre grubunu oluşturan astrositlerin inmenin akut ve kronik evresindeki patofizyolojilerinin araştırılması önemlidir. Hastalık ve beyin hasarlarını takiben görülen patolojik durumlarda astrositler reaktif forma dönüşürler. İskemik hasar sonrası Glutasyon (GSH) salgılayarak oksidatif stres hasarını hafiflettikleri, nörotrofik faktörler salgılayarak nöron gelişimi ve sağ kalımına katkıda buldukları, serebral ödemin düzenlenmesinde rolleri olduğu ve eritropoietin salgılayarak anjiyogeneze katkı sağladığı ve nöronal apoptozu inhibe ettiği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ancak tüm bunların yanı sıra, iskemi sonrası eksitotoksisiteyi indükleyerek ve inflamatuvar faktörlerin aşırı salınımına yol açarak nöronal ölüme yol açtığı ve kan-beyin bariyeri (KBB)'nin geçirgenliğini attığı gösterilmiştir. İskemik hasar sonrası oluşan glial skarın akut dönemde doku hasarının yayılmasını önleyerek sağlıklı dokudaki homeostazi sağladığı ancak kronik dönemde akson büyümesine engel olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu yüzden reaktif astrositlerin işlevleri tartışmalıdır. Genetik olarak reaktif astrositlerin nörotoksik (A1) ve nöroprotektif (A2) iki polarizasyon durumuna dönüşüm geçirebileceği bulunmuştur. Farklı astrosit tipleri nörolojik hastalıklar için etkili tedavi yaklaşımlarının keşfedilmesine yardımcı olacaktır. Bu derlemede; iskemik beyin hasarına bağlı olarak oluşan inmede reaktif astrositlerin fonksiyonlarına ve bu süreçte astrositlerin fizyolojik ve histomorfolojik değişimlerine yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnme. Astrosit. Kan-beyin bariyeri. Serebral ödem. Oksidatif stres.

Functions of Reactive Astrocytes in Ischemic Brain Injury

ABSTRACT

Stroke is the second leading cause of death worldwide. It is important to investigate the pathophysiology of astrocytes, which constitute the most common glial cell group in the mammalian central nervous system (CNS), in the acute and chronic stages of stroke. In pathological conditions following disease and brain damage, astrocytes transform into reactive form. It has been proven by studies that they alleviate oxidative stress damage by releasing GSH (Glutathione) after ischemic injury, contribute to neuron development and survival by secreting neurotrophic factors, have a role in the regulation of cerebral edema, and contribute to angiogenesis by secreting erythropoietin and inhibit neuronal apoptosis. However, besides all these, it has been shown that it causes neuronal death and increases the permeability of the BBB by inducing excitotoxicity after ischemia and causing excessive release of inflammatory factors. There are studies showing that the glial scar formed after ischemic injury provides homeostasis in healthy tissue by preventing the spread of tissue damage in the acute period, but prevents axon growth in the chronic period. Therefore, the functions of reactive astrocytes are controversial. It has been found that genetically reactive astrocytes can undergo transformation into two polarization states, neurotoxic (A1) and neuroprotective (A2). Different types of astrocytes will help discover effective treatment approaches for neurological diseases. In this review; the functions of reactive astrocytes in stroke caused by ischemic brain injury the physiological and histomorphological changes of astrocytes in this process are included.

Keywords: Stroke astrocyte. Blood-brain barrier. Cerebral edema. Oxidative stress.

Geliş Tarihi: 07.Mart.2023

Kabul Tarihi: 25.Mayıs.2023

Dr. Özhan EYİĞÖR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Bursa.

Tel: 0 224 295 40 65

E-posta: oeyigor@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

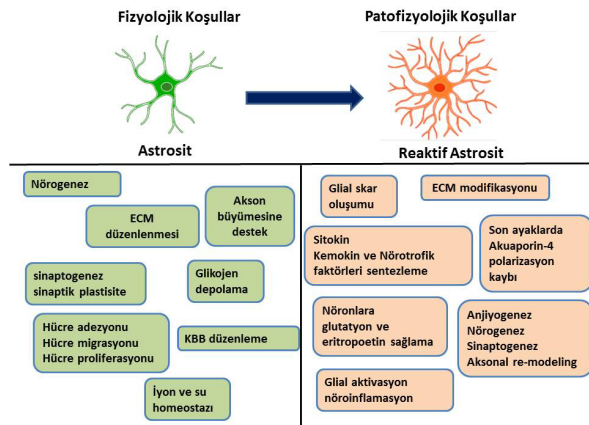
Nursel HASANOĞLU AKBULUT: 0000-0001-5704-5793

Gonca TOPAL: 0000-0003-0426-2684

Özhan EYİĞÖR: 0000-0003-3463-7483

Beyne giden kan akışının kesintiye uğramasıyla ve kalıcı hasarların ortaya çıkmasıyla sonuçlanan iskemik inme en yaygın inme türüdür. Bu yüzden inmenin oluşum ve tedavi mekanizmasının keşfi önemlidir^{1,2}. İskemik inmede astrositlerin rolü üzerine birçok çalışma literatürde mevcuttur. Astrositler, memeli merkezi sinir sistemindeki (MSS) hücrelerin yaklaşık %30'unu oluşturur. Beyin gelişimi, fizyolojisi ve patolojisi için hayati fonksiyonları olan glial hücrelerdir³. Travma, enfeksiyon, nörodejenerasyon ve iskemi gibi patolojik beyin hasarlarını takiben, astrositler reaktif astrosit denilen dinamik dönüşüm gerçekleştirirler⁴. Çok sayıda astrosit inmeden sonra hayatta kalır ve iskemik inmeye yanıt olarak düzenleyici etki göstermektedirler. Bu nedenle

astrositler iskemik inme tedavisinde anahtar rol oynamaktadır^{5,6}. Astrositlerin hem sağlıklı hem de hasarlı beyinde birçok önemli fonksiyonu yerine getirdikleri bilinmektedir. MSS' de iyon ve pH homeostazını koruma, glikoz kaynağı, antioksidan etki, salgıladıkları nörotrofik faktörler, kemokinler, sitokinler ile sinaptik aktiviteyi sağlama ve kan-beyin bariyeri (KBB) oluşumunu ve işlevini desteklemek gibi fonksiyonları mevcuttur⁷⁻⁹ (Şekil 1). Ancak uzun zamandır reaktif astrositlerin zararlı mı yoksa faydalı mı olduğu tartışmalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda her iki etkisinin olduğu gösterilmiştir³. Çünkü astrositler gelişim evrelerine, işlevlerine, fonksiyonlarına ve morfolojilerine bağlı olarak heterojendir¹⁰. Daha önce yapılan çalışmalarda; reaktif astrositlerin histomorfolojilerinde¹¹ ve gen ifadesinde çeşitli değişiklikler olduğu ortaya koyulmuştur¹². Son zamanlarda genetik sınıflandırmaya dayalı olarak zararlı A1 ve koruyucu A2 tipleri olarak iki tür reaktif astrosit olduğu bildirilmiştir¹³.



Şekil 1.

Fizyolojik ve patofizyolojik koşullar sırasında astrositlerin çeşitli fonksiyonları

İskemik İnme

İnme; yüksek insidans, yüksek sakatlık ve yüksek ölüm oranı ile karakterizedir. İskemik ve hemorajik olarak iki kategoriye ayrılır. İskemik inme, dünya çapında ölüm ve sakatlık durumlarının önde gelen nedenlerinden biridir¹⁴. Her yıl 5,8 milyon kişi inmeden hayatını kaybetmektedir¹⁵. Beyne giden bir arterin tıkanması sonucu oluşan iskemik inme, tüm inmelerin yaklaşık %87'sini oluşturan inmenin en yaygın şeklidir. Bir dizi hücrel ve moleküler ilişkili olaylarla aniden kan akışının kesilmesi ve ardından gerçekleşen reperfüzyon, iskemik hasarın ana nedenleridir. Serebral iskemiden etkilenen beyin bölgesinde iskemik kor ve penumbra olarak iki bölge tanımlanır. İskemik kor bölgesindeki azalan kan akışı ile birlikte yetersiz adenosin trifosfat (ATP) kaynağı beyin hasarına ve birçok hücrenin ölümüne neden olur^{16,17}. İskemiden birkaç saat sonra kan akışı tekrar

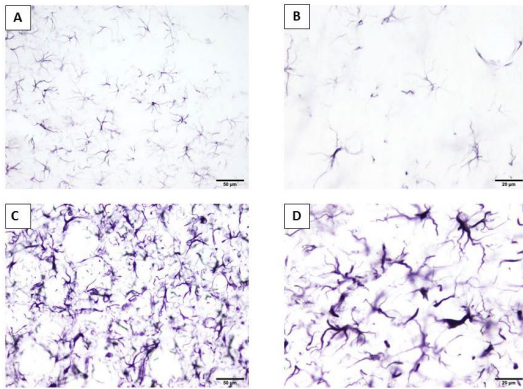
gerçekleşmezse, ölüm bölgesi yavaş yavaş penumbra alanına yayılır¹⁸. Penumbra bölgesinde bulunan ve iyileşme potansiyeli olan hücreler kan akımı tekrar sağlandığında fonksiyonlarını geri kazanabilirler¹⁹. Akut dönemde nekroza uğrayan sinir hücreleri için yapılabilecek pek bir müdahale olmadığından esas olarak kurtarılabilecek hücre grubu penumbra bölgesinde bulunan ve müdahale edilmediği takdirde nekroza giden sinir hücreleridir. İskeminin tedavisinde halen trombolizis yöntemi hâkimdir. Hala çoğu hastanın tedavisinde etkin bir yöntem yoktur. Umut verici klinik öncesi çalışmalara rağmen, klinik olarak onaylanmış nöroprotektif tedaviler halen eksiktir. Bu nedenle, iskemik inme tedavi stratejisi ile ilgili araştırmalar küresel olarak güncel bir konudur. Çoğu çalışma iskemi sonrası nöronlara odaklanırken, kan-beyin bariyerinin, beyin homeostazının düzenlenmesini sağlayan, serebral kan akışını kontrol eden ve nöroprotektif faktörlerin salgılanmasından sorumlu astrositler üzerine odaklanmak gerekir. Ortaya çıkan veriler, astrosit aktivasyonunun, iskemik inmeyi takiben hem yararlı hem de zararlı etkileri olduğunu göstermiştir. Reaktif astrositler nöroproteksiyon sağlar ve nörorestorasyona katkıda bulunur, aynı zamanda inflamatuvar modülatörleri salgılayarak iskemik lezyonun şiddetlenmesine yol açarlar²⁰. Bu nedenle iskemik inmede reaktif astrositlerin rollerinin anlaşılması yeni tedavi stratejilerini geliştirmeye yardımcı olacaktır. Tübitak 1001 (118S391) projesi kapsamında laboratuvarımızda yakın zamanda yapılan çalışmada, Arı Sütünün ve içeriğinde bulunan 10-HDA maddesinin deneysel inme modeli oluşturulan hayvanlarda iskemik inme hasarı sonrasında olan astrogliozisi indüklediği belirlendi²¹. Astrogliozis alanlarında gruplar arası optik dansite farkının tedavi gruplarında daha yoğun olduğu istatistiksel olarak gösterildi²². Reaktif astrosit artışının, iskemi sonrası doku iyileşmesi sürecinde olumlu etkiler gösterebileceği değerlendirildi.

İskemiden Sonra Astrositlerdeki Değişimler

Astrositler, memeli beyindeki en yaygın ve aynı zamanda en büyük glial hücre türüdür. Beyindeki astrosit sayısı nöronların yaklaşık olarak 5 katıdır. MSS'de bilgi iletmek ve homeostazı sürdürmekte görevlidirler²³. Astrosit aktivasyon ya da diğer adıyla astrogliozis dinlenme fazından, reaktif faza geçişteki fenotopik değişimler olarak tanımlanır. Reaktif astrositlerdeki değişimler, morfolojik olarak hiperplazi²⁴ ve şişlik^{25,26} fizyolojik olarak ise GFAP, S100beta²⁷ ve vimentin gibi ilişkili proteinlerin artmasını kapsar. Bununla birlikte, beyin hasarı olan hastaların serumunda erken zamanda GFAP belirlenmiştir²⁹. Bu nedenle, GFAP reaktif astrositlerin güvenilir bir belirteci olarak kabul edilir³⁰. Buna örnek teşkil etmesi açısından, Şekil 2'de laboratuvarımızda yapılan iskemi modeli çalışmasında literatürle uyumlu şekilde GFAP işaretlenmesi ile immünohistokimyasal

İskemide Reaktif Astrositler

olarak belirlenen reaktif astrositler gösterilmektedir^{21,22}. GFAP'e ek olarak reaktif astrositlerin belirlenmesinde çeşitli markırlar kullanılmaktadır (Tablo I)³¹. Birçok sinir sistemi hastalığında (iskemik inme, nörotravma ve nörodejeneratif hastalıklar gibi) astrositlerin morfolojisinde ve işlevinde karakteristik değişiklikler görülür. Bu durum hastalığın ilerleme ve iyileşme sürecini derinden etkiler. Yapılan birçok çalışmada, astrositlerin glial skar oluşumu ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir²⁵. Normal fizyolojik koşullar altında, astrositler tüm MSS'yi örtüşmeyen bir şekilde kaplar ve birçok astrosit tespit edilebilir düzeyde GFAP ifade etmez. Hasar meydana geldiğinde, GFAP ifadesi tespit edilebilir hale gelir ve astrositlerin hücre gövdeleri ve uzantıları hipertrofik hale gelir³². Ancak yine astrositlerin uzantıları birbirlerinden bağımsız ve örtüşmemektedir. Yaralanma ciddi olduğunda, GFAP ekspresyonu önemli ölçüde artar ve astrositlerin hücre gövdesi hipertrofikdir. Bu durumda çok sayıda çoğalma ve difüzyon, hücreler arasındaki çakışmaya yol açar. Son olarak, proliferen olan astrositler hasarlı bölge ve sağlıklı dokular arasında glial skar dokusu oluşturur, bu da hastalığın ilerlemesinde farklı roller oynayabilmektedir. Astrositik aktivasyonda görülen morfolojik değişimlere ek olarak astrositlerin hücre içi mekanizmaları da araştırılmaktadır. Birçok çalışma mikroglianın, bağışıklık sisteminin ilk bariyeri olduğunu, hasarı algılayan ve yanıt veren ilk hücreler olduğunu göstermiştir³³. Yapılan çalışmalarda Astrositlerin aktivasyonunun, mikrogliya tarafından salınan büyüme faktörü-alfa (TGF- α), interlökin-6 (IL-6), lösemi inhibitör faktörü (LIF) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir³⁴⁻³⁷. Ek olarak, ölü nöronlar ve endotel hücreleri salgıladıkları sitokinlerle astrositlerin aktivasyonunu ve çoğalmasını düzenlemektedir.



Şekil 2.

Sham ve iske mi modeli gruplarında astrositlerde gözlenen morfolojik değişiklikler. Sham grubu (A-B) astrositlerde belirgin morfolojik değişikliklere neden olmazken, iske mi grubunda (D-C) astrosit gövdelerinde hipertrofi, uzantılarında sayıca artışla birlikte kalınlaşma gözle ndi. A-C:40X, B-D:100X

Tablo I. Literatürde yaygın kullanılan reaktif astrosit markırları

İşaretle yici	Bilgi
CD109	Proinflamatu ar astroglial aktivasyonda up-regüle edilir, LPS'den sonra düşük, MCAO'dan sonra yüksek ekspresyon gösterir.
CD14	Proinflamatu ar astroglial aktivasyonda up-regüle edilir.
CD36	Proinflamatu ar astroglial aktivasyonda up-regüle edilir.
GFAP	Nörodejenerasyon ve çoğu patolojik durumda ekspresyon artışı gösterir.
Nestin	MCAO veya inme ile astrosit aktivasyonundan sonra ekspresyon seviyeleri artar, ancak LPS'de artış göstermez.
S1P3	Nöroinflamasyonda astrositler tarafından aşırı eksprese edilir.
Vimentin	Hem MCAO hem de LPS'den sonra astrosit aktivasyonundan sonra artar.
C3	Nörodejeneratif hastalıkların seyrinde up-regüle edilir.
PTX3	İskemik inmeden sonra KBB bütünlüğünün astroglial desteğinden sorumludur; LPS'den sonra düşük, MCAO'dan sonra yüksek ekspresyon gösterir.
TN-C	İnmeye reaktif astrositlerin belirtecidir, MCAO'nun neden olduğu glial skar oluşumu ile ilişkilidir.

İskemik Beyin Hasarında Astrositlerin Rolü

Oksidatif Stres Üzerine Etkiler

Normal fizyolojik koşullar altında, reaktif oksijen türleri (ROS) beyinde üretilir ve vücuttaki serbest radikal dengesini korumak için katalaz gibi serbest radikal temizleyiciler tarafından elimine edilir. Ancak, serebral iske mi gibi patolojik koşullarda reperfüzyon ROS üretimine yol açar³⁸. Bu durum ROS homeostazını bozar. Serbest radikallerin vücutta birikimine yol açarak oksidatif stres olarak adlandırılan doku ve hücre hasarına neden olur. ROS tehlikeli durumda vasküler endotel hücrelere ve sinire hasar verir. Sonuçta matris metalloproteinaz (MMP) sistemi aktive ederek ekstraselüler matris (ECM) bozulmasına neden olur³⁹.

Glutasyon (GSH) önemli bir antioksidan ve serbest radikal temizleyicisidir⁴⁰. Beyinde bulunan GSH iskemik hasarın ağırlaşmasını önlemek için çok önemlidir^{41,42}. Astrositler GSH açısından zengindir ve GSH metabolizması oksidatif stres toksisitesini azaltmada rol alan enzimlerle ilişkilidir⁴³. Astrositler doğrudan nöronlara GSH sağlayabilir. GSH doğrudan nöronlara gider ve sitoplazmada nitrozoglutasyon içinde nitrik oksidi (NO) depolar ve böylece nöronların oksidatif stres hasarını hafifletir. Bu durum astrositler ile ko-kültüre edilen nöronların hidrojen peroksit ve NO tarafından oluşturulan hasarda daha yüksek sağ kalımları ile kanıtlanmıştır⁴⁴. Bu nedenle, astrositler GSH'yi sentezleyerek ve salgılayarak nöronları oksidatif stresten koruyabilir.

Nörotrofik Faktörlerin Serbest Bırakılması

Nörotrofik faktörler, nöronların gelişimi, hayatta kalması ve apoptoz sürecinde önemli bir rol oynayan proteinlerdir. Astrositlerin normal fizyolojik koşullar altında beyin kaynaklı nörotrofik faktörü (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), glial-hücre türevli nörotrofik faktör (GDNF), siliyer nörotrofik faktör (CNTF) gibi çeşitli nörotrofik faktörleri salgıladığı gösterilmiştir⁴⁵. İskemiden sonra da bu nörotrofik faktörlerin salgılanması sinir rejenerasyonu, aksonal gelişim ve aksonal yenilenme için gereklidir⁴⁶. Astrosit kaynaklı BDNF, aksonal miyelinizasyon ve nöronal fonksiyonlar için önemli olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda NGF'nin erken iskemik hasardan sonra nöronal hayatta kalımda gerekli olduğunu ortaya koymuştur⁴⁷. Astrosit kaynaklı GDNF'nin in vitro nöroinflamasyon sırasında sıkı bağlantı işlevi ve KBB üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur⁴⁸. Siliyer nörotrofik faktör (CNTF) ise, nörite, hayatta kalma ve nöronal farklılaşmanın indükleyicisi olarak görev yapmaktadır. Astrosit kaynaklı CNTF'nin iskemik inme sonrası subventriküler bölgede (SVZ) nörojenese aracılık ettiği yapılan çalışmalarda bulunmuştur^{49,50}. Diğer nörotrofik faktörler olan astrosit kaynaklı mezensefalik nörotrofik faktör (MANF) ile serebral dopamin nörotrofik faktörün (CDNF) deneysel inme modelinde endoplazmik retikulum stresinin azalmasında önemli etkiye sahip olduğu gösterilmiştir⁵¹⁻⁵³.

Beyin Ödemi Üzerine Etkiler

Astrositler, su dengesini, iyon homeostazını ve diğer ozmotik olarak aktif molekülleri kontrol ederek kan-beyin bariyerinin oluşumunda ve korunmasında önemli bir rol oynar. Astrositler aralarında temas kurarak neredeyse tüm damar yüzeyini kaplar. Bu yapı, moleküllerin beyne difüzyonunu sıkı bir şekilde kontrol eder. Normal fizyolojik durum bozulması ile serebral ödem oluşur. Ödem, inmenin önemli ve sıklıkla yaşamı tehdit eden bir sonucudur. İskemik inme sonrası serebral ödem esas sitotoksik ödem ve vazojenik ödem olarak ayrılır. İskeminin erken aşamasında görülen sitotoksik ödemde, hipoksi ve enerji eksikliği ile birlikte büyük miktarda Na⁺ hücre içinde birikir ve buna bağlı olarak nöron, glial hücre ve endotel hücrelere su girişi olur. Bu durumda astrositler reaktif hale gelerek şişer⁵⁴. Sitotoksik ödemde KBB yapısı bozulmamıştır. Sitotoksik ödem ile birlikte iyonik ödem gözlenmektedir. Hücre içine fazla miktarda Na⁺ girişine bağlı olarak interstisyel bölgede Na⁺ miktarı azalır. Vasküler bölgeden interstisyel alana Na⁺ ile birlikte suyun geçişi sonucu iyonik ödem oluşur. Serebral iskeminin oluşumundan yaklaşık 6 saat sonra KBB'nin bozulması ile plazma proteinlerinin ve suyun girişi ile birlikte vazojenik ödem görülür ve beyin dokusu şişer⁵⁴. Astrositler beyin vaskülaritesi ile yakından ilişkilidir.

Astrositlerin beyin ödeminin oluşumunda ve temizlenmesi ile ilgili kritik rolleri aquaporin-4 (AQP4)'ün keşfi ile ortaya koyulmuştur. AQP ailesi çift yönlü olarak su taşınmasını sağlar ve standart yapısal özellikleri paylaşırlar⁵⁵. Aquaporinler arasında AQP1, AQP4 ve AQP9 merkezi sinir sisteminde bulunur⁵⁶. Bunlar arasında astrositlerin son ayaklarında bulunan AQP4 ve diğer kanal proteinleri serebral ödemin düzenlenmesinde kritik role sahiptir⁵⁷. Bu düzenlemeyi su akışını ozmotik gradiyente göre ayarlayarak beyin su içeriğini dengede tutarak yapar. Sitotoksik ödemde bozulmamış KBB varlığında astrosit son ayaklarda bulunan AQP4 aracılığı MSS'ye su geçişinin bir sonucu olduğu, vazojenik ödem ise AQP4'ten bağımsız olarak KBB yapısının bozulması ile hücre aralarından MSS içerisine su girişinin sonucu olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^{58,59}. Yapılan çalışmalarda aquaporin-4(AQP4)'ün iskemik hasar sonrası rolü hakkında çelişkili sonuçlar ortaya koyulmuştur. Birkaç çalışmada, AQP4 geninin nakavt edilmesinin iskemik beyin hasarı sonrasında beyin ödeminin azalttığı veya önlediği gösterilmiştir^{60,61}. Diğer bir çalışmada AQP4 ekspresyonunun inhibisyonunun da benzer etkiye sahip olduğu ortaya koyulmuştur⁶²⁻⁶⁴. AQP4^{-/-} farelerde kalıcı orta serebral arter oklüzyon (OSAO) modeli oluşumundan 24 saat sonra nörolojik skorlarda iyileşme ve sitotoksik beyin ödeminde azalma olduğu tespit edilmiştir⁶⁵. Geçici orta serebral arter oklüzyon (OSAO) modeli oluşturulan AQP4 nakavt farelerin "wild" tip ile karşılaştırıldığında, *infarkt* hacmin, nöronal hücre ölümünün ve nöroinflamasyonunun daha az olduğu gösterilmiştir⁶⁶. AQP4'ün nakavt edilmesiyle beyin ödemindeki olumlu etki AQP etkinliğinin yok edilmesine paralel olarak birçok patolojik sonuç olabileceği kanısı bulunmaktadır. Bu görüşü destekler nitelikte olan bir çalışmada AQP4 eksikliği olan farelerde iskemi sonrası kötü nörolojik skorlar ve büyük infarkt hacim olduğu gösterilmiştir⁶⁷. Diğer yapılan bir çalışmada ise benzer olarak AQP4 nakavt farelerde ödem ve buna eşlik eden beyin apsesi, beyin tümörü gibi klinik bulguların olduğu gösterilmiştir⁶⁸. Ayrıca önceki birkaç çalışma iskemi ve diğer hasarlara cevap olarak AQP4 ekspresyonunda herhangi bir değişim olmadan astrositlerde AQP4 lokalizasyonunda/polarizasyonda değişim olduğunu ortaya koymuştur^{69,70}. Bu AQP4 lokalizasyonunda değişiklik, beyin hasarını en aza indirmek için erken ödem oluşumuna karşı potansiyel bir koruyucu mekanizma olabileceği görüşü hâkimdir.

Nöronlar ve İnfarkt Hacmi Üzerine Etkiler

Eritropoietin (EPO) kırmızı kan hücrelerinin üretimini uyarır ve fetal karaciğer ve yetişkin böbrekte bulunur⁷¹. Yapılan çalışmalarda eritropoietinin ayrıca MSS'de varlığı kanıtlanmıştır⁷². Astrositlerin çoklu mekanizmalar ile nöronal hayatta kalımı desteklediği iyi bilinmektedir. İskemi sonrası beyin

İskemide Reaktif Astrositler

üzerine koruyucu etkisini nöronlar üzerindeki eritropoietin reseptörüne (EPOR) bağlanarak yapmaktadır^{73,74}. Endojen EPO'nun beyinde iskemiyeye bağlı bir şekilde lokal olarak üretilmesi, EPO'nun nöron koruma sağlamak için bir parakrin veya otokrin tarzda hareket edebileceğini düşündürür. Özellikle EPO'nun güçlü nöroprotektif etkisi iskeminin her evresinde mevcuttur. Eritropoietin uygulamasının orta serebral arter oklüzyonundan 24 saat önce, sırasında ve 3 saat sonra eritropoietin uygulamasının nöronal apoptozisi azalttığı ve infarkt hacmi %75 oranında düşürdüğü yapılan çalışma ile gösterilmiştir. Ayrıca oklüzyondan 6 saat sonra bile eritropoietin uygulamasının kısmi koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir^{75,76}. Daha önceki çalışmaları destekler nitelikte, sıçanlarda EPO tedavisinin serebral iskemide nöronal apoptozu ve infarkt hacmi önemli ölçüde azaltması ile ortaya koyulmuştur^{76,77}. Ayrıca, in vitro deneysel modelde astrositler tarafından salgılanan EPO'nun, nöronlar üzerinde eritropoietin reseptörünü aktive ederek iskemiyeye bağlı nöronal apoptozu inhibe ettiği gösterilmiştir⁷⁸. Ek olarak Ayrıca, EPO'nun KBB'nin bütünlüğünü koruyabildiği ve ayrıca anjiyogenezi teşvik edebildiği gösterilmiştir^{79,80}.

Eksitotoksosite İndüksiyonu

Serebral iskemiyeye meydana geldiğinde, uyarıcı amino asitler aşırı salınır. Glutamat (Glu) eksitotoksitesisi, iskemik immeden sonra nöronal ölümün ana nedenidir⁸¹. Yapılan çalışmalarda Glu alımının, serebral iskeminin erken evresinde astrositlerin önemli bir işleve sahip olduğunu ve bu işlevin esas olarak astrositlerde bulunan ve orijinal olarak sıçan beyninden klonlanan Na⁺ bağımlı glutamat taşıyıcıları tarafından gerçekleştirildiği kanıtlanmıştır^{82,83}. Glutamat aspartat taşıyıcı (GLAST) ve glutamat taşıyıcı-1 (GLT-1), ekstraselüler alandan glutamat olarak eksitotoksitesiyi azaltabilir⁸⁴. İn vitro deneyler, çok sayıda astrosit varlığında nörotoksik olabilmesi için glutamat konsantrasyonlarının yaklaşık yüz kat artması gerektiğini göstermektedir ve bu durum astrositlerin güçlü glutamat alma kapasitesine sahip olduğunu kanıtlar niteliktedir⁸⁵. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda astrositler tarafından glutamat alımı, iskemik inme sırasında sürdürülmesi zor olan büyük miktarda enerji tüketilmesini gerektirdiği, bu nedenle, iskemik inme şiddetli olduğunda, astrositlerin glutamat alma kapasitesinin sıklıkla bozulduğu ve hatta tersine döndüğü gösterilmiştir⁸⁶⁻⁸⁸. Aşırı glutamatın, hücre içi sodyum ve kalsiyumun yükselmesine yol açtığı ve büyük bir Ca⁺ akışının mitokondriyal işlev bozukluğuna, proteaz aktivasyonuna, ROS birikimine ve NO salınımına yol açarak sonuçta eksitotoksitesiyeye ve nöronal ölüme neden olduğu bildirilmiştir⁸⁹. Glutamat salınımının birden fazla mekanizması keşfedilmiş olmasına rağmen, iskemideki sürece etkisi araştırılmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, yaralanma sonrası aşırı

glutamat salınımının kesinlikle eksitotoksitesiyeye neden olduğu ispatlanmıştır.

Aşırı İnflamatuar Tepki Oluşumu

Astrositler, MSS'nin bağışıklık yanıtının önemli düzenleyicilerinden biridir. İskemiden sonra beyin hasarının gelişmesiyle birlikte astrositler, çok sayıda inflammatuar faktör salarak inflammatuar yanıtı şiddetlendirebilir, diğer inflammatuar hücrelerin aktivasyonunu ve infiltrasyonunu teşvik edebilir. Yapılan çalışmalarda mikrogliaların inflammatuar yanıtları başlatmada önemli rollerinin olduğuna dair halihazırda önemli kanıtlar olduğu, ancak astrositler de dahil olmak üzere çok sayıda hücre popülasyonunun da bu değişikliklere katkı sağladığı bildirilmiştir^{90,91}. Yapılan çalışmalardaki hayvan deneylerinde, iskemiden sonra büyük miktarda açığa çıkan adenosin 5'-trifosfatın (ATP) astrositler üzerindeki P2Y1 reseptörünü aktive edebildiğini, ardından nükleer faktör-kappa B (NF-κB) yoluyla proinflammatuar sitokinlerin üretimini teşvik ettiğini ve son olarak inflammatuar yanıtı şiddetlendirdiği gösterilmiştir⁹². Serebral iskemiyeye, astrositleri, inflammatuar yanıtın oluşmasında ve gelişmesinde yer alan IL-1, IL-4, IL-6 ve TNF-α dahil olmak üzere çok sayıda inflammatuar faktör üretmeye teşvik edebilir^{91,93}. IL-1 ekspresyonunun, özellikle IL-1β'nin, serebral iskemiden sonra "up-regüle" edildiği ve bunun mikrogliaları daha fazla aktive edebilen ve iskemik hasarı ağırlaştırabilen inflammatuar yanıtta yer alan çok önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir⁹⁴. Birçok çalışma astrositlerin inflammatuar yanıtı da azaltabileceğini göstermiş olsa da nöroinflamasyonda mikroçevreden gelen uyarım, astrositlerin aktivitesini faydalıdan zararlı nöral dokuya doğru değiştirebildiğini ileri sürmüştür⁹⁵. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda reaktif astrositlerin A1 ve A2 olmak üzere iki alt tipi olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışma, A1'in, klasik olarak aktive olan mikroglia tarafından salgılanan inflammatuar faktörler tarafından indüklendiğini ve orijinal koruyucu işlevini tamamen kaybederek çeşitli şekillerde hızlı bir şekilde nöronal ölüme yol açabilen proinflammatuar bir durum oluşturduğunu kanıtlamıştır⁹⁶.

Kan-Beyin Bariyeri Etkileri

KBB, astrositler, vasküler endotel hücreleri, sıkı bağlantı kompleksleri, bazal membran, perisitler ve T hücrelerinden oluşur⁹⁷. KBB, MSS'ni periferik kan dolaşımından ayıran çok hücreli bir vasküler yapıdır. KBB esas olarak bir bariyer işlevi görür, moleküllerin ve iyonların geçişini sıkı bir şekilde kontrol eder ve beyni patojenlerin istilasından korur⁹⁸. İskemik inme sonrası KBB'nin yıkımı, vasküler ödem, endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların açılması, lökosit infiltrasyonu ve beyni istila eden toksik moleküller gibi bir dizi patolojik değişikliğe yol açar⁹⁹. KBB'deki astrositlerin farklı fizyolojik ve patolojik durumdaki rolü uzun zamandır merak konusudur^{100,101}.

Astrositlerin, farklı faktörler salgılayarak KBB'nin homeostazını düzenleyebildiği kanıtlanmıştır. Örneğin yapılan çalışmalarda astrositlerin, KBB'nin geçirgenliğini artırmak için vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salgılayabildiği¹⁰¹ ve proinflatuar sitokin IL-1 β 'ya maruz kaldığında sonunda lökosit ekstrasvazyonuna yol açabildiği bildirilmiştir^{102,103}. VEGF aracılı bu hasarın, muhtemelen endotelial hücrelerde sıkı bağlantı kompleksleriyle ilişkili proteinlerin down-regülasyonundan kaynaklandığı¹⁰⁴ ve bununla birlikte, VEGF'nin geç uygulanmasının, anjiyogenezin ilerlemesini önemli ölçüde artırabildiği ve inme iyileşmesi sırasında nörolojik fonksiyonları iyileştirebildiği ileri sürülmüştür¹⁰⁵. Astrositler, endotel sıkı bağlantı kompleksleri ile ilişkili proteinleri ve bazı ekstraselüler matriks moleküllerini yok etmek için MMP'yi serbest bırakabilir. Serebral iske mi ile ilgili yapılan çalışmalardaki hayvan deneyleri, MMP'nin endotelial sıkı bağlantı kompleksleri ile ilişkili proteinleri parçalayarak KBB'yi korunmasız hale getirdiğini ve MMP inhibitörlerinin bu sonucu önleyebileceğini göstermiştir¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. Aslında, astrositler, KBB'nin geçirgenliğini artırmak için siklik guanozin monofosfat yolu ile elde edilebilen NO üretebilir¹¹⁰⁻¹¹². Glutamat (Glu) gibi eksitator maddelerin neden olduğu toksik hasar, KBB'nin açılmasının önemli mekanizmalarından biridir. Yapılan birçok çalışmada astrositler tarafından salınan glutamatın, endotel hücreleri üzerindeki N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini aktive ederek vazodilatasyona neden olduğu ve KBB'nin geçirgenliğini artırdığı kanıtlanmıştır¹¹³⁻¹¹⁶. Endotelin-1 (ET-1), endotelin ailesinin bir üyesidir ve endojen uzun etkili bir vazokonstriktör olarak kabul edilir. Benzer şekilde serebral iske mi modelindeki astrositlerin de ET-1 ürettiği ve ET-1'in aşırı ekspresyonun, KBB'nin geçirgenliğini artırarak beyin hasarını ağırlaştırdığı bildirilmiştir^{117,118}. Astrositler ayrıca KBB'nin normal işlevini sürdürmek için bazı koruyucu faktörler üretebilir. Anjiyopietin-1 (Ang 1) endotel hücre apoptozunu inhibe edebilir ve vasküler atrofi ve dejenerasyonu azaltabilir. Çalışmalar, astrositlerin endotel sıkı bağlantı proteininin ekspresyonunu artırarak Ang-1 üretebildiğini ve KBB'yi koruyabildiğini göstermiştir^{119,120}. Sonic hedgehog (SHH), esas olarak astrositler, endotel hücreleri ve bağışıklık hücreleri tarafından üretilen bir glikoproteindir ve bu glikoprotein endotel hücrelerini koruyabildiği ve anjiyogenez teşvik edebildiğine dair çalışmalar mevcuttur^{121,122}. Kalıcı orta serebral arter oklüzyonu (pMCAO) modelinin oluşturulduğu bir hayvan deneyinde, SHH'nin, beyin ödemi azaltmak ve KBB geçirgenliğini korumak için Ang-1 ekspresyonunu düzenleyebildiğini göstermişlerdir¹²³.

Tüm bunlara ek olarak, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1'in (IGF-1) hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını desteklediği, nöronları koruduğu ve esas olarak astrositler gibi glial hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir^{124,125}. Deneysel çalışmalar, IGF-1'in iskemik koşullar altında mikrovasküler hücre iskeletini stabilize ederek KBB'nin normal geçirgenliğini koruyabildiğini göstermiştir¹²⁶. Ayrıca, plazmada önemli bir apolipoprotein olan apolipoprotein E (APOE), esas olarak çeşitli lipidlerin taşınmasından, depolanmasından ve metabolizmasından sorumludur¹²⁷. Astrositler, APOE'nin ana kaynağıdır¹²⁸ ve yapılan deneyler, APOE kaybının endotelial sıkı bağlantı proteini ekspresyonunu azalttığını ve dolayısıyla KBB'yi bozduğunu göstermiştir¹²⁹. Bunlarına yanısıra, çeşitli mekanizmalar yoluyla KBB'nin normal işlevinin sürdürülmesinde benzer şekilde rol oynadığını göstermiştir^{130,131}. KBB, küçük moleküllü nöroterapötik ilaçların %98'inden fazlasını ve büyük moleküllü ilaçların neredeyse tamamını bariyerinden geçirmez ve bu durum, ilaç araştırma ve geliştirmede araştırmacılar için büyük bir zorluktur¹³². KBB geçirgenliğinin ana düzenleyicileri ve iskemik inmeden sonra stres yanıtının ana katılımcıları olan astrositlerin, terapötik stratejilerin geliştirilmesinde yeri doldurulamaz bir rol oynadığı yavaş yavaş kabul edilmiştir^{133,134}.

Reaktif Astrositlerce Oluşturulan Glial Skarın İkili Rolü

Normal fizyolojik koşullar altında, astrositler MSS'ni izole edebilir ve koruyabilir¹³⁵⁻¹³⁷. İskemik inmeden sonra, reaktif astrositler yaralanma bölgesine göç eder, zamanla çok sayıda reaktif astrosit yaralanmanın kenarında toplanır ve daha sonra glial skar oluşturmak için glikoproteinler ile birleşir. Reaktif astrositlerin çoğalması ve glial skar oluşumunun fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), adenozin trifosfat (ATP) ve ET-1 ile ilişkili olduğu düşünülmektedir¹³⁸⁻¹⁴⁰. Nöronların mikroçevresi, iskemik inmeden sonra aşırı iyon yüklenmesi, glutamat, serbest radikaller ve proinflatuar faktör gibi çok sayıda toksik faktörle doludur. Glial skar, yaralanan kısmı sağlıklı dokudan izole edebilir, doku hasarının yayılmasını önleyebilir, sağlıklı bölgedeki iyon ve sıvı dengesini koruyabilir ve yaralı bölgedeki glial skar çevresindeki nöronlara beslenme desteği sağlayabilir^{141,12}. Bazı deneyler, glial skarın KBB'ni onarabildiğini, kontrolsüz inflammatuar reaksiyonu önleyebildiğini ve yaralanma sonrası hücre sel dejenerasyonu sınırlayabildiğini göstermiştir¹⁴². Ayrıca, çok sayıda çalışma glial skarın sinir onarımı ve korunmasındaki anahtar rolünü kanıtlamıştır. Örneğin skar kaybı inflamasyonun yayılmasına, yaralanma alanının artmasına, daha şiddetli

İskemide Reaktif Astrositler

demyelinizasyona ve nöron kaybına neden olabilir^{143,144}. Yapılan bir çalışma bu durumda benzer şekilde klinik fonksiyonun geri kazanımının sınırlı olduğunu bildirmiştir¹⁴⁵. Ek olarak, reaktif astrositlerin, TGF- β , TNF- α gibi bazı immünomodülatör faktörleri ve kondroitin sülfat proteoglikanlar (CSPG'ler) gibi proteoglikanları salgılayarak doğrudan immün hücrelere etki edebildikleri kanıtlanmıştır¹⁴⁶. İskemi sonrası oluşan glial skarın aksonlar için bariyer görevi gördüğü^{147,148} ve bu güçlü inhibitör etkiye ekstraselüler matris proteinlerinden tenasinler ve CSPG'lerin aracılık ettiği gösterilmiştir¹⁴⁹.

Reaktif Astrosit Sınıflandırması

Reaktif astrositlerin işlevini düzenlenmesini çeşitliliğini anlamak ve incelemek için literatürde birkaç çalışmada çeşitli merkezi sinir sistemi bozukluklarında astrositlerin kantitatif gen ekspresyonlarını analizleri gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonucu olarak, çok sayıda yararlı veya zararlı role sahip moleküler olarak çeşitli reaktif astrosit alt türlerinin varlığını vurgulanmıştır^{13,150}. MSS hastalıklarında astrositlerin farklı hücrel ve moleküler yanıtların varlığı, hastalığın nörobiyolojisini anlamada temel soru olmaktadır. Reaktif astrositlerin genetik farklılıklarını ortaya çıkarmak için yapılan çalışmada; nöroinflamasyon modeli oluşturmak için sistemik lipopolisakkarit (LPS) ve fokal serebral iske mi modeli oluşturmak için orta serebral arter oklüzyonu (MCAO) yapılmıştır. Bu modellerde astrositler genetik olarak karşılaştırıldığında, günümüzde kabul edilen reaktif astrosit tipleri olarak A1 ve A2 astrositlerin varlığı gösterilmiştir¹³. Bu terminoloji M1 ve M2 makrofaj nomenklatür sınıflandırmasına paralellik göstermektedir. Reaktif astrositlerin bu gen transkriptom analizlerinde, A1 nöroinflamatuvar reaktif astrositlerde sinapslara zarar verdiği bilinen birçok genin up-regüle olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular A1 astrositlerin zararlı işlevleri olabileceğini düşündürmüştür. Buna karşılık, iskemiyeye bağlı A2 reaktif astrositlerde nöronların hayatta kalmasını ve büyümesini destekleyen nörotrofik faktörlerin ayrıca sinapsı destekleyen trombospondinlerin up-regülasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu durum A2 astrositlerin yardımcı veya onarıcı işlevleri olabileceğini düşündürmüştür¹⁵⁰. A1/A2 astrositlerinin uygun markırlarını belirlemek, hastalıklardaki rollerini araştırmak için önemlidir. 2012 yılında Zamanian ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen reaktif astrositlerin gen transkriptom analizlerinde LPS kaynaklı A1 reaktif astrositlerde, C3, guanin nükleotid bağlayıcı protein 2 (GBP2), H2-D1 ve serping1 içeren 57 gen bulunmuştur. MCAO kaynaklı A2 astrositlerinde ise S100 kalsiyum bağlayıcı protein A10 (S100a10), pentraksin-3 (PTX3), S1Pr3 ve tweak içeren 150 gen tespit edilmiştir. Bu genler arasında

C3, A1 astrositler için en sık kullanılan spesifik belirteç iken, S100a10 ve PTX3, A2 astrositleri için en sık kullanılan spesifik belirteçlerdir^{151,152}. Ayrıca A1/A2 astrositlerinin hücre gövdelerinde hipertrofi özellikleri, dendritik uzantı özellikleri ve sayıları karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmada, C3+ A1 astrositlerin hem in vivo hem de in vitro koşullarda uzun dendritlere sahip olduğu, S100a10+ A2 astrositlerin ise hipertrofi ve birkaç dendrit sahip olduğu gösterilmiştir¹⁵². Reaktif astrositler hakkındaki yeni bulgular, MSS yaralanmalarında ve hastalıklarda yeni tedavi strateji olasılığını arttırmaktadır.

Sonuç

İskemik inme için tedavi stratejilerinin çoğu nöronları hedeflemiş olmasına rağmen önemli bir ilerleme kaydedilememiştir. Astrositler, memeli beyinde en geniş dağılıma sahip hücrelerdir ve çoğu işlevi hala tartışmalı olsa da, iskemik inmenin tüm süreçlerine yakından ilişkilidirler. Reaktif astrosit proliferasyonu, hem avantajları hem de dezavantajları olan iskemik inmenin klasik patolojik özelliklerinden biridir. Astrositler hücre dışı glutamat ve sodyum/potasyum alımını arttırdıkları için iskeminin akut aşamalarında KBB rekonstrüksiyonu ve nöroproteksiyon için kritik öneme sahiptir. Astrositler tarafından salınan nörotrofik faktörler, kronik aşamalarda nörolojik iyileşmeyi kolaylaştırır. Bununla birlikte, astrositler, akson rejenerasyonunu engelleyen glial skar oluşturur. Ek olarak, reaktif astrositler, proinflamatuvar mediatörleri, serbest radikalleri ve nörotoksik molekülleri üretir ve serbest bırakır. İnmeden sonra birçok astrosit hayatta kalır, astrositlere komşu nöronlar dışındaki nöronlar ise hayatta kalmaz. Bu yüzden astrositler önemli bir tedavi hedefi olarak düşünülmelidir. Ancak astrosit fonksiyonunun ikililiği ve hastalık ilerlemesiyle büyük bir ilişkisi içerisinde olduğu göz önüne alındığında reaktif astrositlerin proliferasyonunu inhibe etmek veya teşvik etmek mantıklı bir terapötik strateji değildir. Buna karşılık, önce iskemik inmeye katılan astrositlerin mekanizması araştırmalı ve açıklığa kavuşturulmalı ve ardından belirli bir aşamada reaktif astrositlerden türetilen bazı genlerin veya faktörlerin ekspresyonu kasıtlı olarak inhibe veya teşvik edilmelidir. Bu, astrositler için hedeflenen terapötik stratejiler için umut verici bir yön olabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Derleme makale olması nedeniyle etik kurul onayına gerek yoktur.

Araştırmacı Katkı Beyanı: Fikir ve tasarım: N.H.A., G.T.; Veri toplama ve işleme: N.H.A., G.T.; Analiz ve verilerin yorumlanması: N.H.A., G.T., Ö.E.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: N.H.A., G.T., Ö.E.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009;8:355-369.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2010. *Lancet* 2012;379:1161-1200.
3. Pekny M, Wilhelmsson U, Pekna M. The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis. *Neurosci Letters* 2014;30:565-8.
4. Pekny M, Nilsson M. Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia* 2005;50:427-34.
5. Anderson MF, Blomstrand F, Blomstrand C, Eriksson PS, Nilsson M. Astrocytes and stroke: Networking for survival? *Neurochemical Research* 2003;28:293-305.
6. Liu Z, Chopp M. Astrocytes, therapeutic targets for neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Progress in Neurobiology* 2016;144:103-120.
7. Eroglu C, Barres BA. Regulation of synaptic connectivity by glia. *Nature* 2010;468:223-31.
8. Ullian EM, Sapperstein SK, Christopherson KS, Barres BA. Control of synapse number by glia. *Science* 2001;291:657-61.
9. Yu G, Zhang Y, Ning B. Reactive Astrocytes in Central Nervous System Injury: Subgroup and Potential Therapy. *Front Cell Neuroscience* 2021;15:764-92.
10. Pekny M, Pekna M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits. *Physiological Reviews* 2014;94:1077-98.
11. Wilhelmsson U, Bushong EA, Price DL, et al. Redefining the concept of reactive astrocytes as cells that remain within their unique domains upon reaction to injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006;103:17513-18.
12. Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neuroscience* 2009;32:638-47.
13. Zamanian JL, Xu L, Foo LC, et al. Genomic analysis of reactive astrogliosis. *J Neuroscience* 2012;32:6391-410.
14. Stapf C, Mohr JP. Ischemic stroke therapy. *Annual Review* 2002;53:453-75.
15. Phipps M, Cronin C. Management of acute ischemic stroke. *BMJ* 2020;383:368-69.
16. McLeod DD, Parsons MW, Hood R, et al. Perfusion computed tomography thresholds defining ischemic penumbra and infarct core: studies in a rat stroke model. *Int. J. Stroke* 2015;10:553-59.
17. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiological Reviews* 1999;79:1431-568.
18. Hossmann KA. The two pathophysiologicals of focal brain ischemia: implications for translational stroke research. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012;32:1316-32.
19. Ermine CM, Nithianantharajah J, O'Brien K, et al. Hemispheric cortical atrophy and chronic microglial activation following mild focal ischemic stroke in adult male rats. *J Neuroscience Research* 2021;99:3222-237.
20. Patabendige A, Singh A, Jenkins S, Sen Jo, Chen R. Astrocyte Activation in Neurovascular Damage and Repair Following Ischaemic Stroke. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;22:8.
21. Hasanoğlu Akbulut N, Koç C, Topal G, Cansev M, Eyigör E. İmme modelinde arı sütü ve içeriğinde bulunan 10-HDA maddesinin astrosit reaksiyonuna etkileri. *EMK* 2021, 25. Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresi, İstanbul, Türkiye, 22 - 24 Eylül 2021, ss.102
22. Topal G, Hasanoğlu Akbulut N, Koç C, et al. Neuroprotective effects of royal jelly and its ingredient 10-HDA against cerebral ischemia-reperfusion injury in rat. *NICHE2022, 15th National and 1st International Congress of Histology and Embryology, Ankara, Türkiye, 26 - 28 Mayıs 2022, ss.137).*
23. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathology* 2010;119:7-35
24. Li H, Zhang N, Lin HY, et al. Histological, cellular and behavioral assessments of stroke outcomes after photothrombosis-induced ischemia in adult mice. *BMC Neuroscience* 2014;15:58.
25. Nedergaard M, Dirnagl U. Role of glial cells in cerebral ischemia. *Glia* 2005;50:281-86.
26. Liu Z, Li Y, Cui Y, et al. Beneficial effects of gfap/vimentin reactive astrocytes for axonal remodeling and motor behavioral recovery in mice after stroke. *Glia* 2014;62:2022-33.
27. Swanson RA, Ying W, Kauppinen TM. Astrocyte influences on ischemic neuronal death. *Curr. Mol. Med.* 2004;4:193-205
28. Dagonnier M, Donnan GA, CityplaceDavis SM, Dewey HM, Howells DW. Acute stroke biomarkers: are we there yet? *Front. Neurol.* 2021;12:619-721.
29. Senn R, Elkind MS, Montaner J, Christ-Crain M, Katan M. Potential role of blood biomarkers in the management of nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.* 2014;38:395-409.
30. Panickar KS, Norenberg MD. Astrocytes in cerebral ischemic injury: morphological and general considerations. *Glia* 2005;50:287-98.
31. Jurga AM, Paleczna M, Kadluczka J, Kuter KZ. Beyond the GFAP-astrocyte protein markers in the brain. *Biomolecules* 2021;11:1361
32. Kajihara H, Tsutsumi E, Kinoshita A, Nakano J, Takagi K, Takeo S. Activated astrocytes with glycogen accumulation in ischemic penumbra during the early stage of brain infarction: immunohistochemical and electron microscopic studies. *Brain Research* 2001;909:99-101.
33. Nawashiro H, Brenner M, Fukui S, Shima K, Hallenbeck JM. High susceptibility to cerebral ischemia in GFAP-null mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2000;20:1040-44.
34. Balasingam V, Tejada-Berges T, Wrigth, E, Bouckova R, Yong VW. Reactive astrogliosis in the neonatal mouse brain and its modulation by cytokines. *J. Neuroscience* 1994;14:846-56.
35. Winter CG, Saotome Y, Levison SW, Hirsh D. A role for ciliary neurotrophic factor as an inducer of reactive gliosis, the glial response to central nervous system injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1995;92:5865-69.
36. Klein MA, Möller JC, Jones LL., Bluethmann H, Kreutzberg GW, Raivich G. Impaired neuroglial activation in interleukin-6 deficient mice. *Glia* 1997;19:227-233.
37. Rabchevsky AG, Weinitz JM, Culpier M, Fages C, Tinel M, Junier MP. A role for transforming growth factor alpha as an inducer of astrogliosis. *J. Neuroscience* 1998;18:10541-52.
38. Mason RB, Pluta RM, Walbridge S, Wink DA, Oldfield EH, Boock RJ. Production of reactive oxygen species after reperfusion in vitro and in vivo: protective effect of nitric oxide. *J. Neurosurg.* 2000;93:99-107.
39. del Zoppo GJ. Inflammation and the neurovascular unit in the setting of focal cerebral ischemia. *Neuroscience* 2009;158:972-82.
40. Dringen R. Metabolism and functions of glutathione in brain. *Prog. Neurobiology* 2000;62:649-71.
41. Dringen R, Brandmann M, Hohnholt MC, Blumrich EM. Glutathione-Dependent Detoxification Processes in Astrocytes. *Neurochem. Res.* 2015;40:2570-82.

İskemide Reaktif Astrositler

42. Mizui T, Kinouchi H, Chan PH. Depletion of brain glutathione by buthionine sulfoximine enhances cerebral ischemic injury in rats. *Am. J. Physiology* 1992;262:313-17.
43. Griffin S, Clark JB, Canevari L. Astrocyte-neurone communication following oxygen-glucose deprivation. *J. Neurochem.* 2005;95:1015-22.
44. Chen Y, Vartiainen NE, Ying W, Chan PH, Koistinaho J, Swanson RA. Astrocytes protect neurons from nitric oxide toxicity by a glutathione-dependent mechanism. *J. Neurochem.* 2001;77:1601-10.
45. Ridet JL, Malhotra SK, Privat A, Gage FH. Reactive astrocytes: cellular and molecular cues to biological function. *Trends Neuroscience* 1997;70:570-77.
46. Tokita Y, Keino H, Matsui F, et al. Regulation of neuregulin expression in the injured rat brain and cultured astrocytes. *J. Neuroscience* 2001;21:1257-64.
47. Lee TH, Kato H, Kogure K, Itoyama Y. Temporal profile of nerve growth factor-like immunoreactivity after transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Research* 1996;713:199-210.
48. Igarashi Y, Utsumi H, CityplaceChiba H, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor induces barrier function of endothelial cells forming the blood-brain barrier. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999;261:108-112.
49. Kang SS, Keasey MP, Arnold SA, Reid R, Gerald J, Hagg T. Endogenous CNTF mediates stroke-induced adult CNS neurogenesis in mice. *Neurobiol. Dis.* 2013;49:68-78.
50. Jia C, Keasey MP, Lovins C, Hagg T. Inhibition of astrocyte FAK/JNK signaling promotes subventricular zone neurogenesis through CNTF. *Glia* 2018;66:2456-69.
51. Shen Y, Sun A, Wang Y, et al. Upregulation of mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor in glial cells is associated with ischemia-induced glial activation. *J. Neuroinflamm.* 2012;9:254.
52. Cheng L, Zhao H, Zhang W, et al. Overexpression of conserved dopamine neurotrophic factor (CDNF) in astrocytes alleviates endoplasmic reticulum stress-induced cell damage and inflammatory cytokine secretion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013;435:34-39.
53. Zhao H, Liu Y, Chen, L, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor inhibits oxygen-glucose deprivation-induced cell damage and inflammation by suppressing endoplasmic reticulum stress in rat primary astrocytes. *J. Mol. Neurosci.* 2013;51:671-678.
54. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol.* 2007;6: 258-268.
55. Ho JD, Yeh R, Sandstrom A, et al. Crystal structure of human aquaporin 4 at 1.8 Å and its mechanism of conductance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2009;106:7437-42.
56. Stokum JA, Kurland DB, Gerzanich V, Simard JM. Mechanisms of astrocyte-mediated cerebral edema. *Neurochem. Res.* 2015;40:317-28.
57. Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:991-1001.
58. Liang D, Bhatta S, Gerzanich V, Simard JM. Cytotoxic edema: Mechanisms of pathological cell swelling. *Neurosurg. Focus* 2007;22:E2.
59. Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:9949-75.
60. Da T, Verkman AS. Aquaporin-4 gene disruption in mice protects against impaired retinal function and cell death after ischemia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45:4477-83.
61. Zhang Y, Xu K, Liu Y, et al. Increased cerebral vascularization and decreased water exchange across the blood-brain barrier in aquaporin-4 knockout mice. *PLoS One* 2019;14:218-415.
62. Cheng ZJ, Dai TM, Shen YY, He JL, Li J, Tu JL. Atorvastatin pretreatment attenuates ischemic brain edema by suppressing aquaporin 4. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019;27:3247-55.
63. Hao JQ, He XY, Yang X, et al. Acetazolamide Alleviate Cerebral Edema Induced by Ischemic Stroke Through Inhibiting the Expression of AQP4 mRNA. *Neurocrit. Care* 2001;36:97-105.
64. Shi ZF, Fang Q, Chen Y, et al. Methylene blue ameliorates brain edema in rats with experimental ischemic stroke via inhibiting aquaporin 4 expression. *Acta Pharmacol. Sin.* 2001;42:382-92.
65. Manley GT, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat. Med.* 2000;6:159-63.
66. Hirt L, Fukuda AM, Ambadipudi K, et al. Improved long-term outcome after transient cerebral ischemia in aquaporin-4 knockout mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017;37:277-90.
67. Zeng XN, Xie LL, Liang R, Sun XL, Fan Y, Hu G. AQP4 knockout aggravates ischemia/reperfusion injury in mice. *CNS Neurosci. Ther.* 2012;18:388-94.
68. Verkman AS, Binder DK, Bloch O, Auguste K, Papadopoulos MC. Three distinct roles of aquaporin-4 in brain function revealed by knockout mice. *Biochim. Biophys. Acta* 2006;1758: 1085-93.
69. Kitchen P, Day RE, Taylor LH, et al. Identification and Molecular Mechanisms of the Rapid Tonicity-induced Relocalization of the Aquaporin 4 Channel. *J. Biol. Chem.* 2015;290: 16873-881
70. Neely JD, Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP, Froehner SC, Agre P, Adams ME. Syntrophin-dependent expression and localization of Aquaporin-4 water channel protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001;98:14108-113.
71. Sasaki R. Pleiotropic functions of erythropoietin. *Int. Med.* 2003;42:142-49.
72. Marti HH, Wenger RH, Rivas LA, et al. Erythropoietin gene expression in human, monkey and murine brain. *Eur J Neurosci.* 1996;8:666-76.
73. Buemi M, Cavallaro E, Floccari F, et al. The pleiotropic effects of erythropoietin in the central nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2003;62:228-36.
74. Nguyen AQ, Cherry BH, Scott GF, Ryou MG, Mallet RT. Erythropoietin: powerful protection of ischemic and post-ischemic brain. *Exp. Biol. Med.* 2014;239;1461-75.
75. Brines, M. What evidence supports use of erythropoietin as a novel neurotherapeutic? *Oncology* 2002;16:79-89.
76. Larphaveesarp A, Georgevits M, Ferriero DM, Gonzalez FF. Delayed erythropoietin therapy improves histological and behavioral outcomes after transient neonatal stroke. *Neurobiol. Dis.* 2016;93:57-63.
77. Sirén AL, Fratelli M, Brines M, et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2001;98:4044-49.
78. Ruscher K, Freyer D, Karsch M, et al. Erythropoietin is a paracrine mediator of ischemic tolerance in the brain: evidence from an in vitro model. *J. Neurosci.* 2002;22:10291-301.
79. Wang L, Zhang Z, Wang Y, et al. Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats. *Stroke* 2004;35: 1732-37.
80. Chu H, Ding H, Tang Y, Dong Q. Erythropoietin protects against hemorrhagic blood-brain barrier disruption through the effects of aquaporin-4. *Lab Invest* 2014;94:1042-53.
81. Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1988;1: 623-34.

82. Huang YH, Bergles DE. Glutamate transporters bring competition to the synapse. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2004;14:346-52.
83. Ullensvang K, Lehre KP, Storm-Mathisen J, Danbolt NC. Differential developmental expression of the two rat brain glutamate transporter proteins GLAST and GLT. *Eur. J. Neurosci.* 1997;9:1646-55.
84. Anderson CM, Swanson RA. Astrocyte glutamate transport: review of properties, regulation, and physiological functions. *Glia* 2000;32:1-14.
85. Rosenberg PA, Aizenman E. Hundred-fold increase in neuronal vulnerability to glutamate toxicity in astrocyte-poor cultures of rat cerebral cortex. *Neurosci. Lett.* 1989;103:162-68.
86. Longuemare MC, Swanson RA. Excitatory amino acid release from astrocytes during energy failure by reversal of sodium-dependent uptake. *J. Neurosci. Res.* 1995;40:379-86.
87. Leonova J, Thorli T, Aberg ND, Eriksson PS, Rönnbäck L, Hansson E. Endothelin-1 decreases glutamate uptake in primary cultured rat astrocytes. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001;281:1495-1503.
88. Pajarillo E, Rizor A, Lee J, Aschner M, Lee E. The role of astrocytic glutamate transporters GLT-1 and GLAST in neurological disorders: potential targets for neurotherapeutics. *Neuropharmacology* 2019;161:107559.
89. Kostandy BB. The role of glutamate in neuronal ischemic injury: the role of spark in fire. *Neurol. Sci.* 2012;33:223-37.
90. Buffo A, Rolando C, Ceruti S. Astrocytes in the damaged brain: molecular and cellular insights into their reactive response and healing potential. *Biochem. Pharmacol.* 2010;79:77-89.
91. Pál G, Vincze C, Renner É, et al. Time course, distribution and cell types of induction of transforming growth factor betas following middle cerebral artery occlusion in the rat brain. *PLoS One* 2012;7:e46731.
92. Kuboyama K, Harada H, Tozaki-Saitoh H, Tsuda M, Ushijima K, Inoue K. Astrocytic P2Y(1) receptor is involved in the regulation of cytokine/chemokine transcription and cerebral damage in a rat model of cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2011;31:1930-41.
93. Ruscher K, Kuric E, Wieloch T. Levodopa treatment improves functional recovery after experimental stroke. *Stroke* 2012;43:507-13.
94. Liu Z, Chopp M. Astrocytes, therapeutic targets for neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Prog. Neurobiol.* 2016;144:103-120.
95. Colombo E, Farina C. Astrocytes: key regulators of neuroinflammation. *Trends Immunol.* 2016;37:608-20.
96. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* 2017;541:481-87.
97. Wevers NR, de Vries HE. Morphogens and blood-brain barrier function in health and disease. *Tissue Barriers* 2016;4:e1090524.
98. Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat. Med.* 2013;19:1584-96.
99. Arba F, Leigh R, Inzitari D, Warach SJ, Luby M, Lees KR. Blood-brain barrier leakage increases with small vessel disease in acute ischemic stroke. *Neurology* 2017;89:2143-50.
100. Abbott NJ. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J. Anat.* 2001;200:629-38.
101. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016;7:41-53.
102. Jiang S, Xia R, Jiang Y, Wang L, Gao F. Vascular endothelial growth factors enhance the permeability of the mouse blood-brain barrier. *PLoS One* 2014;9:e86407.
103. Argaw AT, Asp L, Zhang J, et al. Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease. *J Clin Invest* 2012;122:2454-68.
104. Argaw AT, Gurfein BT, Zhang Y, Zameer A, John GR. VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1977-82.
105. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. *J Clin Invest* 2000;106:829-38.
106. Asahi M, Wang X, Mori T, et al. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on the proteolysis of blood-brain barrier and white matter components after cerebral ischemia. *J Neurosci* 2001;21:7724-32.
107. Yang Y, Estrada E Y, Thompson JF, Liu W, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinase-mediated disruption of tight junction proteins in cerebral vessels is reversed by synthetic matrix metalloproteinase inhibitor in focal ischemia in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:697-709.
108. Yang Y, Rosenberg GA. MMP-mediated disruption of claudin-5 in the blood-brain barrier of rat brain after cerebral ischemia. *Methods Mol Biol* 2011;762:333-45.
109. Zhang S, An Q, Wang T, Gao S, Zhou G. Autophagy and MMP-2/9-mediated reduction and redistribution of ZO-1 contribute to hyperglycemia-increased blood-brain barrier permeability during early reperfusion in stroke. *Neuroscience* 2018;377:126-37.
110. Gu Y, Zheng G, Xu M, et al. Caveolin-1 regulates nitric oxide-mediated matrix metalloproteinases activity and blood-brain barrier permeability in focal cerebral ischemia and reperfusion injury. *J Neurochem* 2012;120:147-56.
111. Fu S, Gu Y, Jiang JQ, et al. Calycosin-7-O-β-D-glucoside regulates nitric oxide/caveolin-1/matrix metalloproteinases pathway and protects blood-brain barrier integrity in experimental cerebral ischemia-reperfusion injury. *J Ethnopharmacol* 2014;155:692-701.
112. Jiang Z, Li C, Arrick D M, Yang S, Baluna AE, Sun H. Role of nitric oxide synthases in early blood-brain barrier disruption following transient focal cerebral ischemia. *PLoS One* 2014;9:e93134.
113. Sharp CD, Hines I, Houghton J, et al. Glutamate causes a loss in human cerebral endothelial barrier integrity through activation of NMDA receptor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H2592-98.
114. András IE, Del MA, Veszeli S, Hayashi K, Hennig B, Toberek M. The NMDA and AMPA/KA receptors are involved in glutamate-induced alterations of occludin expression and phosphorylation in brain endothelial cells. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1431-43.
115. Liu X, Hunter C, Weiss HR, Chi OZ. Effects of blockade of ionotropic glutamate receptors on blood-brain barrier disruption in focal cerebral ischemia. *Neurol. Sci.* 2010;31:699-703.
116. Lu L, Hogan-Cann AD, Globa AK, et al. Astrocytes drive cortical vasodilatory signaling by activating endothelial NMDA receptors. *J Cereb Blood Flow Metab* 2019;39:481-96.
117. Lo AC, Chen AY, Hung VK, et al. Endothelin-1 overexpression leads to further water accumulation and brain edema after middle cerebral artery occlusion via aquaporin 4 expression in astrocytic end-feet. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25:998-1011.
118. Hung VK, Yeung P. K, Lai AK, et al. Selective astrocytic endothelin-1 overexpression contributes to dementia associated with ischemic stroke by exaggerating astrocyte-derived amyloid secretion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35:1687-96.
119. Lee S, Kim W J, Choi, YK, et al. SSeCKS regulates angiogenesis and tight junction formation in blood-brain barrier. *Nat Med* 2003;9:900-06.

İskemide Reaktif Astrositler

120. Yu H, Wang P, An P, Xue Y. Recombinant human angiopoietin1 ameliorates the expressions of ZO-1, occludin, VE-cadherin, and PKC α signaling after focal cerebral ischemia/reperfusion in rats. *J Mol Neurosci* 2012;46:236-47.
121. Hill S A, Fu M, Garcia ADR. Sonic hedgehog signaling in astrocytes. *Cell Mol Life Sci* 2021;78:1393-1403.
122. Liu L, Zhao B, Xiong X, Xia Z. The neuroprotective roles of sonic hedgehog signaling pathway in ischemic stroke. *Neurochem. Res.* 2018;43:2199-2211.
123. Xia YP, He QW, Li YN, et al. Recombinant human sonic hedgehog protein regulates the expression of ZO-1 and occludin by activating angiopoietin-1 in stroke damage. *PLoS One* 2013;8:e68891.
124. Pitt J, Wilcox KC, Tortelli V, Diniz LP, et al. Neuroprotective astrocyte-derived insulin/insulin-like growth factor 1 stimulates endocytic processing and extracellular release of neuronbound A β oligomers. *Mol Biol Cell* 2017;28:2623-36.
125. Wrigley S, Arafa D, Tropea D. Insulin-Like growth factor 1: at the crossroads of brain development and aging. *Front Cell Neurosci* 2017;11:14.
126. Bake S, Okoreeh A, Khosravian H, and Sohrabji F. Insulin-like Growth Factor (IGF)-1 treatment stabilizes the microvascular cytoskeleton under ischemic conditions. *Exp Neurol* 2019;311:162-72.
127. Marais AD. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology* 2019;51:165-76.
128. Morikawa M, Fryer J D, Sullivan PM, et al. Production and characterization of astrocyte-derived human apolipoprotein E isoforms from immortalized astrocytes and their interactions with amyloid-beta. *Neurobiol Dis* 2005;19:66-76.
129. Koyama Y. Signaling molecules regulating phenotypic conversions of astrocytes and glial scar formation in damaged nerve tissues. *Neurochem Int* 2014;78:35-42.
130. Mizze MR, Wooldrik D, Lakeman K. et al. Retinoic acid induces blood-brain barrier development. *J Neurosci* 2013;33:1660-71.
131. Xiao W, Wang W, Chen W, et al. GDNF is involved in the barrier-inducing effect of enteric glial cells on intestinal epithelial cells under acute ischemia reperfusion stimulation. *Mol Neurobiol* 2014;50:274-89.
132. Al-Ahmady Z S. Selective drug delivery approaches to lesioned brain through blood brain barrier disruption. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2018;15:335-49.
133. Cohen E, Dillin A. The insulin paradox: aging, proteotoxicity and neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:759-67.
134. Song Y, Pimentel C, Walters K, et al. Neuroprotective levels of IGF-1 exacerbate epileptogenesis after brain injury. *Sci Rep* 2016;6:32095.
135. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci. Transl Med* 2012; 4:147ra111.
136. Nedergaard M. Neuroscience. garbage truck of the brain. *Science* 2013; 340:1529-30.
137. Levison SW, Jiang FJ, Stoltzfus OK, Ducceschi MH. IL-6-type cytokines enhance epidermal growth factor-stimulated astrocyte proliferation. *Glia* 2000;32:328-37
138. Gadea A, Schinelli S, Gallo V. Endothelin-1 regulates astrocyte proliferation and reactive gliosis via a JNK/c-Jun signaling pathway. *J Neurosci* 2008; 28:2394-2408.
139. Neary JT, Zimmermann H. Trophic functions of nucleotides in the central nervous system. *Trends Neurosci* 2009;32:189-98.
140. Faulkner JR, Herrmann JE, Woo M J, Tansey KE, Doan NB, Sofroniew MV. Reactive astrocytes protect tissue and preserve function after spinal cord injury. *J Neurosci* 2004;24:2143-55.
141. Rolls A, Shechter R, Schwartz M. The bright side of the glial scar in CNS repair. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:235-41.
142. Bush TG, Puvanachandra N, Horner CH. et al. Leukocyte infiltration, neuronal degeneration, and neurite outgrowth after ablation of scar-forming, reactive astrocytes in adult transgenic mice. *Neuron* 2014;23:297-308.
143. Burda JE, Sofroniew MV. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease. *Neuron* 2014;81:229-48.
144. Sofroniew MV. Multiple roles for astrocytes as effectors of cytokines and inflammatory mediators. *Neuroscientist* 2014;20:160-72.
145. Myer DJ, Gurkoff GG, Lee SM, Hovda D A, Sofroniew MV. Essential protective roles of reactive astrocytes in traumatic brain injury. *Brain* 2006;129:2761-72.
146. Chung IY, Benveniste EN. Tumor necrosis factor-alpha production by astrocytes. induction by lipopolysaccharide, IFN-gamma, and IL-1 beta. *J Immunol* 1990;144:2999-3007.
147. Yiu G, He, Z. Glial inhibition of CNS axon regeneration. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7:617-27.
148. Silver J, Schwab ME, Popovich PG. Central nervous system regenerative failure: role of oligodendrocytes, astrocytes, and microglia. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol* 2014;7:a020602
149. Asher RA, Morgenstern RA, Moon LD, Fawcett JW. Chondroitin sulphate proteoglycans: inhibitory components of the glial scar *Prog. Brain Res.*2001;132:611-19.
150. Liddelow S, Barres B. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. *Immunity* 2017;46:957-67.
151. King A, Szekeley B, Calapkulu E, et al. The increased densities, but different distributions, of both C3 and S100A10 immunopositive astrocyte-like cells in alzheimer's disease brains suggest possible roles for both A1 and A2 astrocytes in the disease pathogenesis. *Brain Sci* 2020;10:503.
152. Zou LH, Shi YJ, He H, et al. Effects of FGF2/FGFR1 pathway on expression of A1 astrocytes after infrasound exposure. *Front Neurosci* 2019;13:429.

