



Avrupa Birliği tarafından
finanse edilmektedir

CRK4Stim

Sağlıklı ve Denerve Kas Fizyolojisi

Erasmus+ / Avrupa Dayanışma Programı kapsamında Avrupa Komisyonu tarafından desteklenmektedir. Burada yer alan içerik yazarların görüşlerini yansıtmaktadır ve bu görüşlerden Avrupa Komisyonu ve Türkiye Ulusal Ajansı sorumlu tutulamaz.



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

Bölüm

1

1

CK4Stim

Sağlıklı Kas Fizyolojisi

ÇEVİRİ YAZARI: MEHMET DURAY • BÖLÜM YAZARI: EVA ILIE

Giriş

Kas fizyolojisi, insan sağlığı ve performansında kritik rol oynayan büyüleyici bir çalışma alanıdır. Sağlıklı kas fizyolojisi, yürüme ve nesnelere kaldırma gibi basit hareketlerden, yüksek yoğunluklu egzersiz ve atletik performansa kadar çok çeşitli aktiviteler için gereklidir. Bu bölümde kas kasılması, enerji metabolizması ve kas işlevselliği dahil olmak üzere sağlıklı kas fizyolojisinin temel prensiplerini inceleyeceğiz. Bu bölümün sonunda sağlıklı kas fizyolojisinin nasıl çalıştığına dair daha derin bir bakış açısına sahip olacaksınız.

İnsan vücuduna mühendislik penceresinden bakıldığında, insan vücudu yükleri ileten bir mekanizma olarak görülebilir. Bu çerçevede iskelet kası, kuvvet üretmek ve harekete güç sağlamak için temel biyolojik sistem görevi görür. Yaklaşık bir asır önce, insan vücudundaki kasların hareketi, ilk olarak origo ve insersiyon noktalarına ilişkin anatomik değerlendirmelerle anlaşılmıştır. Bununla birlikte Duchenne 1867 tarihli “Physiologie des Mouvements” adlı kitabında, insanlarda farklı kasların Faradik uyarıma verdiği cevaba yönelik detaylı araştırmalarının sonuçlarını vermiştir.¹ Duchenne, Ranvier ve Hill gibi kişilerin öncü çalışmalarından bu yana, iskelet kasının yapısı ve işlevine yönelik anlayışımız önemli ölçüde ilerlemiştir.^{2,3} Günümüzde kas biyolojisinin neredeyse her yönü ayrıntılı olarak araştırılmış ve incelenmemiş çok az alan kalmıştır.

İnsan vücudu 600’den fazla iskelet kasına ev sahipliği yapar ve vücudun her iki tarafında yaklaşık

300’er kas bulunur (Şekil 1.1). Bu kasların her biri erken gelişim aşamalarında belirlenen benzersiz özelliklere sahiptir ve belirli fonksiyonlar için özelleşmiştir. Örneğin, her kasın şekli, uzamsal organizasyonu ve fasiküllerinin yönelimi gibi anatomik yapısı ile tendonlar, kemikler ve aponevrozlarla olan bağlantıları gelişim sırasında geri dönülemez bir şekilde belirlenir. Bu özelliklerin tümü insan hareketinin dikkate değer hassasiyetine ve çok yönlülüğüne katkıda bulunur.⁴

Sherrington’un motor kontrol modelinde “son ortak yol” olarak kas, karmaşık bir dizi nöronal sürecin son hedef organını temsil eder.⁵ Buna göre, vücutta kuvvet üretiminin ve kontrolünün merkezi



Şekil 1.1 İnsan vücudunda iskelet kasları.

olarak hizmet ederek hareketin ortaya çıkmasında kritik bir rol oynar. İskelet kasının temel fonksiyonel birimi, tek bir motor nöron tarafından inerve edilen bir grup kas lifinden oluşan motor ünitelerdir. İnsan vücudunun başarılı bir performans gösterebilmesi için her motor ünitenin kendisinden beklenen görevi yerine getirebilmesi gerekir. Bu şekilde kas üniteleri, günlük yaşam için gerekli olan karmaşık ve çeşitlendirilmiş hareket paternlerini üretmek için birlikte çalışır.

İskelet Kası Ontojenisi

İskelet kasları kökenini, gastrulasyon ve embriyonik eksen uzaması sırasında ortaya çıkan paraksiyel mezodermden alır. Bu doku, embriyonun arka ucunda, olgunlaşmamış bir arka ve sonunda somitleri oluşturmak üzere bölümlere ayrılan bir ön bölgeden oluşan presomitik mezodermi oluşturur. Somitlerde iskelet miyogenezi, spesifik premyojenik progenitörlerin ve iskelet miyoblastlarının aracılığıyla başlatılır. Farklılaşma ve çoğalma aşamaları, tek çekirdekli miyositlerin füzyonu aracılığıyla çok çekirdekli miyofibrillerin oluşumuna yol açar. Bu süreç, embriyodaki farklı gelişim aşamaları boyunca ilerlemeyi düzenleyen bir dizi moleküler ve hücrel olayı içerir.⁶

Endokrin Sinyal Moleküllerinin Kaynağı Olarak Kas Dokusu

İnsan vücudunun lokomotor sistemi, büyük ölçüde en büyük organlardan biri olan iskelet kaslarına dayanır. Bu temel bileşen, postürün korunmasına, istemli hareketler sırasında kuvvet ve güç üretilmesine yardımcı olur ve nefes alma ve refleksler gibi istemsiz fonksiyonlara yardımcı olur.⁷

Kaslar geleneksel olarak yalnızca hareket ve hareketten sorumlu olarak görülmektedir. Bununla birlikte, son araştırmalar kasların aynı zamanda glukoz homeostazisi, lipit metabolizması ve enerji harcaması dahil olmak üzere çok çeşitli metabolik süreç ve işlevlere de dahil olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ek olarak kas dokusunun, vücutta sinyal molekülleri olarak görev yapan ve kas kasılmasının ötesinde çok çeşitli fizyolojik etkilere sahip olan miyokinler de dahil olmak üzere çeşitli molekül-

leri salgıladığı keşfedilmiştir. Bu, iskelet kasının vücuttaki çeşitli fizyolojik süreçleri etkileyebilen bir endokrin organ olarak tanınmasına yol açmıştır.^{8,9} Keşfedilen ilk miyokin, inflamasyon olmasa bile kasların kasılmasıyla kan dolaşımına salındığı tespit edilen İnterlökin-6'dır (IL-6).¹⁰ IL-6'nın, egzersiz sırasında glikoz ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Spesifik olarak, kısmen Adenozin Monofosfatla aktive edilen Protein Kinazın (AMPK) aktivasyonunun aracılık ettiği ve hepatik glikoz üretimini arttırdığı iskelet kasında glikoz alımını ve yağ asidi oksidasyonunu teşvik ettiği gösterilmiştir. Bu durum, IL-6'nın iskelet kasının egzersize metabolik adaptasyonunda yer aldığını ve yakıt olarak depolanmış enerji kaynaklarının kullanımını teşvik ettiğini göstermektedir.¹¹ IL-6'ya ek olarak, iskelet kasları tarafından salgılanan ve metabolik etkiler gösterme kapasitesine sahip olan IL-7, IL-15 ve Lösemi İnhibitör Faktör gibi diğer sitokinler de tanımlanmıştır.¹²

Yeni bir araştırma, iskelet kasındaki AMPK sinyallemesinin, bu süreçte yer alan kritik bir enzim olan DICER'in ekspresyonunu düzenleyerek mikroRNA'ların biyogenezinde önemli bir rol oynadığını ortaya çıkarmıştır.¹³

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), hem kemirgenlerde hem de insanlarda egzersize yanıt olarak arttığı gösterilen bir miyokindir. BDNF, beyinde en çok bulunan nörotrofin ve nöronların hayatta kalması, farklılaşması ve plastisitesinde kritik bir rol oynar. Nörotrofik fonksiyonlarına ek olarak BDNF'nin iskelet kasında glikoz alımını teşvik etmek ve mitokondriyal fonksiyonu arttırmak dahil metabolik etkilere sahip olduğu bulunmuştur. BDNF'nin kastan salınması, egzersizin beyin fonksiyonu ve bilişsel sağlık üzerindeki yararlı etkilerine katkıda bulunabilir.¹⁴

Son çalışmalar, farelerde BDNF'nin kaslara özgü olarak yol edilmesinin, metabolik miyopati ve insülin direncinin gelişmesine yol açtığını, bunun da metabolik düzenleyici olarak temel endokrin ve parakrin rollerini aydınlattığını göstermiştir.¹⁵ Ayrıca, kanıtlar kastan salınan BDNF'nin vasküler hücrelere ve perivasküler yağ depolarına sinyal göndererek endokrin bir şekilde de rol oynayabileceğini göstermektedir.¹⁶



Fibronektin Tip 3 Alanı İçeren Protein 5 (FNDC5) öncü proteini tarafından üretilen miyokin irisinin, beyinde BDNF ekspresyonunu indüklediği ve beyaz adipositlerde termojenik gen ekspresyonunu uyararak hem farelerde hem de insanlarda egzersize yanıt olarak bunların kahverengi adipositlere dönüşümünü teşvik ettiği gösterilmiştir.^{17,18} İrisin aynı zamanda beyindeki kemik mineral yoğunluğunun ve sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde de rol oynar; bu durum da iskelet kasının vücut metabolizması ve fizyolojisinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını düşündürür.¹⁹

İskelet Kasının Mikro Yapısı

İskelet kası istemli hareketlerden sorumludur ve bilinçli kontrol altındadır. İskelet kası kasılabilen ve kuvvet oluşturabilen kas liflerinden oluşur, ancak aynı zamanda bunu yapmak için büyük miktarda enerji gerektirir ve bu da yorgunluğa yol açabilir. İskelet kaslarına örnek olarak uyluktaki Quadriceps Femoris ve önkoldaki Biceps Brachii verilebilir. İskelet kası oldukça organize bir yapıya ve fonksiyona sahip karmaşık bir dokudur. Her biri sarkomer adı verilen temel hücresel birimler olan birkaç miyofibril içeren birkaç kas lifi demetinden (miyofiber) oluşur. Fasiküller, ekstraselüler matriks tarafından kapsüllenmiş ve hücre iskeleti ağları tarafından desteklenen kas dokusunu oluşturan miyofibril demetleridir.

İskelet kası damar ve sinir açısından oldukça zengin olup, verimli enerji üretimi ve hücresel homeostazis için gerekli olan metabolik ve düzenleyici mekanizmaların bileşenlerini içerir. Bu bileşenlerin her biri arasındaki tam koordinasyon, kas sağlığını ve ilgili motor aktiviteyi korumak için gereklidir. İster genetik ister çevresel olsun, herhangi bir bozulma, tipik olarak kas lifi kaybı, motor çıkıntının azalması ve bazı durumlarda ölümle neticelenen edilen kas sağlığı ve fonksiyonunun kaybıyla sonuçlanabilir.²⁰

Biyomekanik bir cihaz olarak kas, normal kas fonksiyonu için gerekli olan çeşitli hem intrinsik (örneğin genetik) hem de ekstrinsik (örneğin çevresel stres etkenleri, dolaşım faktörleri) faktörler (veya bileşenler) arasındaki koordinasyonu gerek-

tirir. Onlarca yıldır iskelet kası araştırmalarında ki derlemeler, kas yapısının veya fonksiyonunun belirli yönlerine yoğun bir şekilde odaklanmıştır. Bununla birlikte, bu bileşenlerin bütünleşik yapısının holistik olarak anlaşılması, kas sağlığı ve fonksiyonunun tam olarak kavranması için gereklidir. İskelet kasının yapısal ve fonksiyonel yönleri, kas kasılmasını yönlendiren üç temel birime ayrılabilir: (a) sinir ve kas arasında bir bağlantı görevi gören nöromusküler kavşak (NMJ); (b) mekanik kasılmayı başlatmak için gerekli olan, sinirden kasa elektriksel uyarıların iletilmesi süreci olan uyarılma-kasılma eşleşmesinde yer alan mekanizma; ve (c) kuvvet üretiminden sorumlu kasılma aparatı olan sarkomer. Bu üç ünite, kas hareketi için gerekli mekanik kuvveti oluşturmak üzere son derece koordineli bir biçimde birlikte çalışır. Bu birimlerin herhangi birindeki fonksiyon bozukluğu, kas kuvvetsizliğine veya fonksiyon kaybına neden olabilir.²¹

İskelet kası lifleri, büyük boyutları ve çok çekirdekli yapıları bakımından benzersizdir; her bir lif, periferik olarak plazma zarına bitişik çok sayıda çekirdek içerir. Aslında tek bir kas lifindeki çekirdek sayısı, kasın boyutuna ve fonksiyonuna bağlı olarak yüzlerce ila binlerce arasında değişebilir. Çekirdeklerin uyarılara hızla yanıt verip gerekli proteinleri üretebilmesi nedeniyle, çekirdeklerin bu periferik dağılımının etkili protein sentezi ve onarımı için önemli olduğu düşünülmektedir. Çekirdeklerin kas lifinin merkezine göç etmesi nadir görülen bir durum olmasa da, bu gelişme, yenilenme veya hastalık gibi belirli durumlarda ortaya çıkabilir. Miyonükleuslar, iskelet kası liflerine özgü özel çekirdeklerdir. Diğer hücre tiplerinden farklı olarak miyonükleuslar post-mitotiktir, yani bölünmezler veya çoğalmazlar. Düzleştirilmiş ve uzatılmış bir şekle sahiptirler ve uzun eksenleri tipik olarak kas lifinin uzun eksenine paralel uzanır. İlginçtir ki, miyonükleuslar kas lifi içerisinde rastgele dağılmamıştır. Aksine, konumlandırma sırasında birbirlerini itiyor gibi görünürler, bu da kas lifi boyunca eşit şekilde dağılmış bir konfigürasyonla sonuçlanmaktadır. Bu organizasyonun verimli kas fonksiyonu ve kuvvet üretimi için önemli olduğu düşünülmektedir. Kas hasarı veya büyümesi gibi

belirli koşullar altında, kas kök hücrelerinin bir popülasyonu olan uydu hücrelerinin aktivasyonu ve füzyonu yoluyla kas lifine ek miyonükleuslar eklenebilir.²²

Miyonükleer alanlar kavramı, her bir miyonükleusun, kas lifinin miyonükleer alanı olarak bilinen belirli bir kısmındaki gen ekspresyonunu düzenlemekten sorumlu olduğunu öne sürmektedir.²¹ Bu kavram, mRNA ve proteinlerin belirli bir mesafenin ötesine difüzyonu yetersiz hale geldiğinden, bir miyonükleusun yalnızca sınırlı bir sitoplazma hacmi içindeki gen ekspresyonunu verimli bir şekilde düzenleyebileceği fikrine dayanmaktadır. Bu nedenle, bir kas lifindeki miyonükleus sayısının, lifin boyutunu ve metabolik kapasitesini doğrudan etkilediği düşünülmektedir; daha büyük lifler, daha büyük miyonükleer alanları içindeki gen ekspresyonunu düzenlemek için daha fazla sayıda miyonükleusa sahiptir.²²

Miyonükleer alan teorisi, bir kas lifindeki her çekirdeğin, kendisini çevreleyen sitoplazmanın sınırlı bir hacmindeki proteinlerin transkripsiyonunu ve translasyonunu kontrol etmekten sorumlu olduğunu ileri sürer. Bunun nedeni, transkripsiyon faktörlerinin ve mRNA moleküllerinin difüzyonunun sınırlı olması ve dolayısıyla her çekirdeğin transkripsiyon kapasitesinin, miyonükleer alan olarak da bilinen kas lifinin belirli bir hacmiyle sınırlı olmasıdır. Bu nedenle tüm kas lifi boyunca uygun protein sentezini sürdürmek için miyonükleus sayısının lif boyutuyla orantılı olarak artması gerekir. Miyonükleer alan kavramı bu nedenle kas fizyolojisini ve egzersize adaptasyonu anlamak için önemlidir.²³

Miyonükleer alan teorisi kavramı birçok araştırmacı tarafından geniş çapta kabul görmüştür ancak alanda yoğun bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Bu teoriye göre toplam miyonükleus sayısı ile kas lifinin boyutu veya hacmi arasında doğrusal bir ilişki vardır. Ancak bazı araştırmacılar bu teorinin geçerliliğini sorgulamış ve kas liflerindeki protein sentezinin düzenlenmesi için alternatif modeller önermişlerdir. Devam eden tartışmalara rağmen miyonükleer alan teorisi iskelet kası fizyolojisi alanında önemli bir kavram olmaya devam etmektedir.²⁴⁻²⁶

İskelet kasının dinamik ve plastik doğası, fiziksel aktivite seviyeleri, besin bulunabilirliği ve hormonal denge gibi dış ve iç ortamlardaki değişikliklere uyum sağlamasına olanak tanır. Örneğin düzenli egzersiz, kas protein sentezini ve büyümesini uyararak kas kütesinin ve kuvvetinin artmasına neden olabilir. Öte yandan, uzun süreli hareketsizlik veya besin eksikliği, kas kütesi ve fonksiyonu kaybıyla karakterize edilen kas atrofisine yol açabilir. Kas proteini dönüşümünü ve adaptasyonunu düzenleyen faktörlerin anlaşılması, özellikle yaşlı yetişkinler veya kronik hastalıkları olan bireyler gibi kas kaybı riski taşıyan popülasyonlarda kas sağlığını ve fonksiyonunu korumak için çok önemlidir.²⁷

İskelet kası, birçok vücut fonksiyonuna önemli ölçüde katkıda bulunan çok yönlü bir dokudur. Mekanik olarak iskelet kası, günlük aktiviteleri, sosyal etkileşimleri, mesleki ortamları ve genel sağlığı etkileyebilecek kuvvet ve güç üretmekten, duruşu korumaktan ve hareket üretmekten sorumludur. Metabolik olarak iskelet kası, amino asitler ve karbonhidratlar gibi önemli substratları depolayarak, vücut sıcaklığını korumak için ısı üreterek ve fiziksel aktivite ve egzersiz sırasında kullanılan oksijen ve yakıtın çoğunu tüketerek bazal enerji metabolizmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca iskelet kası, organa özgü proteinlerin sentezi için diğer dokuların ihtiyaç duyduğu amino asitlerin deposu olarak da görev yapar.²⁸

Kas kütesini ölçmek ve vücut kompozisyonunu belirlemek için çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi, biyoelektriksel empedans analizi (BIA), manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi dahil olmak üzere çeşitli teknikler kullanılır. Bu teknikler, egzersiz, beslenme ve hastalık gibi müdahalelere yanıt olarak kas kütesi ve işlevindeki değişiklikleri değerlendirmek için çeşitli araştırma ve klinik ortamlarda kullanılmıştır.⁷

Kas Sistemi Yapısı

İskelet kasının organizasyonu, kas liflerinin (aynı zamanda miyofibriller veya kas hücreleri olarak da bilinir) ve bunlara karşılık gelen destekleyici bağ dokularının oldukça yapılandırılmış ve kapsamlı bir şekilde belgelenmiş modeliyle ayırt edilir. Kas



büyüklüğü bireyler arasında büyük farklılıklar gösterebilir ve ayrıca genetik, yaş ve fiziksel aktivite gibi faktörlerden de etkilenebilir. Kas liflerinin kas içindeki düzeni de oldukça organize olup, lifler kas tarafından üretilen kuvvet çizgisine paralel olarak yönlendirilir. Bu düzenleme etkili kuvvet aktarımına izin verir ve kasın genel gücüne ve işlevine katkıda bulunur. Ek olarak, kas liflerini çevreleyen ve kas liflerinin aralarında iç içe geçen bağ dokusu yapısal destek sağlar ve gücün kas boyunca iletilmesine yardımcı olur.²⁹

Ek olarak kas lifleri son derece özelleşmiştir ve metabolik ve kasılma özelliklerine göre farklı tiplere ayrılabilir. Bu özellikler, lif içindeki kasılma ve metabolik proteinlerin farklı izoformlarının ekspresyonuyla belirlenir. Bu nedenle, iskelet kasının genel mimarisi ve bileşimi, kasın işlevi açısından kritik öneme sahiptir ve genetik, fiziksel aktivite, beslenme ve hastalık gibi çeşitli faktörlerden etkilenir.³⁰ Tek bir kas lifi içindeki kontraktil özelliklerin eşitsizliği; kasılma proteinlerinin ekspresyonundaki farklılıklar, lifin farklı bölgelerini inerve eden motor ünite türlerindeki farklılıklar veya lifin farklı bölgeleri tarafından deneyimlenen mekanik yüklemdeki farklılıklar gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir. Bu farklılıklar, tek bir lif içinde kontraktil kuvvet, kontraksiyon hızı ve yorulma direncinde değişikliklere neden olabilir. Bu farklılıklara katkıda bulunan faktörleri anlamak, kas fizyolojisinde aktif bir araştırma alanıdır.³¹

Uydu hücrelerinin sağlıklı kaslarda aktif olmadığı bilinmektedir ancak uydu hücreleri mekanik stres, yaralanma veya hastalığa tepki olarak aktif hale gelir. Aktivasyon üzerine uydu hücreleri proliferasyona uğrar, bunu farklılaşma ve mevcut kas lifleri ile füzyon veya yeni liflerin oluşumu takip eder, böylece kas onarımı ve büyümesine katkıda bulunur. Uydu hücrelerinin fonksiyon bozukluğu veya yetersizliği, çeşitli kas hastalıklarında ve kas fonksiyonunda yaşa bağlı azalmada rol oynamaktadır.³²

Miyojenik faktörler tarafından aktive edildiğinde uydu hücreleri, yeni kas liflerinin oluşumuna yol açan bir dizi adımdan geçer. Bu adımlar çoğalma, göç ve farklılaşmayı içerir. Aktive edildikten sonra uydu hücreleri çoğalarak farklılaşmamış

miyoblastlardan oluşan bir popülasyon oluşturur. Bu miyoblastlardan bazıları, hasar görmüş kas dokusunu onarmak veya değiştirmek için mevcut kas lifleriyle birleşerek yaralanma veya hasar bölgesine göç eder. Diğer miyoblastlar çoğalmaya ve yeni kas liflerine farklılaşmaya devam ederek kas büyümesine ve hipertrofiye katkıda bulunur.³³

İnternal miyofilament yapısı iskelet kasının kasılma özelliklerinden sorumludur. Bu yapının temel birimi, birbiri içine geçen kalın (miyozin) ve ince (aktin) filamentlerden oluşan sarkomerdir. Bir dizi düzenleyici protein tarafından fasilite edilen bu iki tip filament arasındaki etkileşim, kuvvet ve hareketin oluşmasıyla sonuçlanır. Sarkomer, kas lifi boyunca tekrar eden birimler halinde organize olup, mikroskop altında bakıldığında iskelet kasının çizgili görünümüne neden olur.³⁴

Kas Lifi Fenotip Çeşitliliği

İskelet kasının metabolik taleplerini destekleyen kapiller ağlar, lif tipine bağlı olarak değişir. Oksidatif, yavaş kasılan lifler, enerji üretimi için oksijene daha fazla bağımlı olmaları nedeniyle, glikolitik ve hızlı kasılan liflerden daha yüksek kapiller yoğunluğuna sahiptir. Kapiller damar yoğunluğundaki bu farklılık, kas lifleri arasındaki metabolik ve dayanıklılık kapasitesindeki farklılıklara katkıda bulunur.³⁵

Kas liflerinin farklı kriterlere göre sınıflandırılması, çeşitli lif türlerinin tanımlanmasına yol açmıştır. İnsanlarda tipik olarak üç ana lif türü vardır: tip I (yavaş, oksidatif, yorgunluğa dayanıklı), tip IIa (hızlı, oksidatif, orta metabolik özellikler) ve tip IIx (veya IIb) (daha hızlı, glikolitik, hızlı yorulan). Tip I liflere genellikle yavaş kasılan oksidatif lifler denir ve yüksek oksidatif kapasiteleri ve yorgunluğa karşı dirençleri ile karakterizedirler. Tip II lifler ise tipik olarak daha hızlı ve daha güçlüdür ancak oksidatif kapasiteleri daha düşüktür ve yorgunluğa daha yatkındırlar. Tip IIa lifler, tip I ve tip IIx lifler arasında bir ara profile sahipken, tip IIx lifler en yüksek glikolitik kapasiteye sahiptir ve tüm lif türleri arasında en hızlı kasılan ve hızlı yorulan özelliktedir. Bir kas içindeki lif türlerinin spesifik dağılımı; genetik, yaş, cinsiyet ve antrenman durumu gibi çeşitli faktörler tarafından belirlenir.^{36,37}

Ek olarak, bu üç ana lif tipi içerisinde, bir dizi ara lif türüyle sonuçlanan bir özellikler sürekliliği vardır. Bu lif türleri sabit değildir ve egzersiz, yaşlanma ve hastalık gibi çeşitli faktörler tarafından değiştirilebilir. Örneğin dayanıklılık antrenmanı yavaş oksidatif liflerin oranını artırabilirken direnç antrenmanı hızlı glikolitik liflerin oranını artırabilir. Farklı lif türlerinin özelliklerini ve plastisitesini anlamak, egzersiz ve rehabilitasyon programlarını optimize etmek ve çeşitli nöromusküler bozuklukların patofizyolojisini anlamak için önemlidir.⁴

Ayrıca bazı kaynakların Tip IIX liflere Tip IIB lif olarak atıfta bulunabileceği de belirtilmelidir. Bu terminoloji farklılığı, liflerin kendi özelliklerindeki bir farklılığı değil, daha ziyade tarihsel sınıflandırma şemalarındaki bir farklılığı yansıtmaktadır. Ek olarak bazı kaynaklar, Tip IIX'ten daha glikolitik ve hızlı yorulan dördüncü bir lif türü olan Tip IIB'yi tanımlayabilir. Ancak bu sınıflandırma daha önce bahsedilen üç lif tipi kadar yaygın olarak kullanılmamaktadır.⁴

Kas Lifi Hücresel Bileşenleri

Bir kas lifi, miyofibrillere ek olarak T-tübül sistemi, sarkoplazmik retikulum ve mitokondri gibi diğer önemli hücresel bileşenleri de içerir. T-tübül sistemi, sarkolemanın kas lifinin derinliklerine kadar uzanan bir yayılma ağıdır. Ana işlevi, NMK'da üretilen aksiyon potansiyelini kas lifine ileterek kas kasılmasını başlatmaktır.³⁸ T-tübül sistemi aynı zamanda aksiyon potansiyelinin kas lifinin her yerine eşit şekilde ulaşmasını sağlar. Sarkoplazmik retikulum, kas kasılması için gerekli olan kalsiyum iyonlarının depolanmasından ve salınmasından sorumlu olan özel bir endoplazmik retikulumdur. Son olarak kas liflerindeki mitokondri, kas kasılması için ana enerji kaynağı olan adenosin trifosfatı (ATP) üretir. Bu bileşenlerin miktarı ve organizasyonu, farklı metabolik ve kasılma özelliklerini yansıtacak şekilde lif türleri arasında farklılık gösterebilir.³⁹ Kas lifi uyarıldığında, T-tübülleri boyunca bir aksiyon potansiyeli yayılır ve bu, terminal sisternalardan sarkoplazmaya kalsiyum iyonlarının salınmasını tetikler. Kalsiyum iyonları daha sonra düzenleyici proteinler troponin ve tropomiyosine bağlanır, bu da aktin ve miyozin filamentleri ara-

sındaki etkileşime ve kuvvet oluşumuna izin verir. Uyarı sona erdiğinde sarkoplazmik retikulum kalsiyum iyonlarını geri alarak kas lifinin gevşemesine neden olur. Bu kalsiyum salınımı ve geri alım süreci, kas kasılması ve gevşemesi için gereklidir. Sarkoplazmik retikulum ve T-tübüllerinin miktarı ve dağılımı, lif tipine bağlı olarak değişir; hızlı kasılan lifler, yavaş kasılan liflere göre bu yapılardan daha geniş ve daha kapsamlı bir ağa sahiptir.³⁹ Kas liflerindeki mitokondriyal ağ, kas kasılması için gerekli olan ATP'nin üretilmesi için çok önemlidir. Mitokondri, ATP oluşturmak için oksijen ve besin maddelerini kullandıkları bir süreç olan oksidatif fosforilasyonu gerçekleştirebilir. Bu süreç, hızlı kasılan liflerin kullandığı anaerobik glikolizden çok daha etkilidir ve sürekli kas aktivitesine izin verir. Mitokondri, özellikle yüksek oksidatif kapasiteye sahip olan ve kasılmayı uzun süre sürdürebilen yavaş kasılan liflerde bol miktarda bulunur. Hızlı kasılan liflerde mitokondriyal ağ daha az yoğunudur ve yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında glikoliz birincil ATP kaynağıdır.⁴⁰ Mitokondri, kas liflerinde enerji üretimi için gereklidir ve bunların hücre içindeki dağılımı, lif tipine ve metabolik gereksinimlere bağlı olarak değişebilir. Bazı kas liflerinde mitokondri sarkolemmaya daha yakın konumlandırılır, bu da oksijenin kapiller damardan mitokondriye daha etkili taşınmasını sağlar. Bu durum, özellikle oksijen talebinin arttığı aerobik egzersiz sırasında önemlidir. Diğer liflerde mitokondri, miyofibriller arası boşlukta yer alır ve bu da yüksek yoğunluklu, kısa süreli aktiviteler sırasında daha verimli enerji aktarımına olanak tanır. Mitokondrilerin sayısı ve dağılımı da antrenmandan etkilenebilir; dayanıklılık antrenmanı mitokondri içeriğinde ve yavaş kasılan liflerdeki yoğunlukta artışa yol açar.⁴⁰

Transkripsiyonel koaktivatör peroksizom proliferatörüyle aktifleştirilen reseptör gama koaktivatörü-1 alfa (PGC-1 α), mitokondriyal biyogenez ve fonksiyonun yanı sıra kas hücrelerindeki diğer metabolik süreçlerin ana düzenleyicisidir. PGC-1 α , egzersiz sırasında aktive edilen AMPK ve kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz da dahil olmak üzere çeşitli sinyal yolları tarafından aktive edilir. PGC-1 α , nükleer solunum faktörü 1 ve mitokondriyal transkripsiyon faktörü A'nın ekspres-



yonunu uyarır, bu da mitokondriyal deoksiriboz nükleik asit (DNA) replikasyonunu ve transkripsiyonunu teşvik ederek mitokondriyal biyogenez ve fonksiyonda bir artışa yol açar. Ek olarak endurans eğitimi, kapiller damar yoğunluğunu ve oksidatif metabolizmada yer alan taşıyıcıların ve enzimlerin ifadesini artırarak kas liflerinde oksijen iletiminin ve kullanımının iyileşmesine yol açar.⁴¹ Yaşlanan kasta sarkoplazmik retikulumun parçalanması, kalsiyum salınımının ve kas aktivasyonunun bozulmasına yol açabilir. Bu durum, yaşa bağlı kas zayıflığına ve fonksiyon kaybına katkıda bulunabilir. Ek olarak yaşlanma, mitokondriyal fonksiyon ve sayıdaki azalmaya ilişkilidir, bu da enerji üretiminde azalmaya yol açabilir ve kas zayıflığı ve yorgunluğuna katkıda bulunabilir. Özellikle dayanıklılık eğitimi veya aerobik egzersiz olmak üzere egzersiz eğitimi, hem mitokondriyal fonksiyon hem de sarkoplazmik retikulum üzerinde olumlu etkilere sahiptir ve yaşlanan bireylerde kas fonksiyonunu ve genel sağlığı iyileştirebilmektedir.⁴²

Mitokondriyal ağdaki anormallikler, amyotrofik lateral skleroz, mitokondriyal miyopatiler ve Duchenne kas distrofisi dahil olmak üzere bir dizi nöromusküler hastalıkta rapor edilmiştir. Bu anormallikler mitokondriyal boyut ve dağılımdaki değişikliklerin yanı sıra mitokondriyal fonksiyon ve metabolizmadaki değişiklikleri de içerebilir. Ek olarak, metabolik sendrom ve obezite gibi kronik durumlar da mitokondriyal fonksiyon bozukluğuyla ilişkilidir ve bu da kas güçsüzlüğüne ve atrofiye katkıda bulunabilir.⁴² Çeşitli uyaranlara veya patolojilere yanıt olarak kas liflerindeki hücresel öğelerde meydana gelen değişiklikleri anlamak, kas fonksiyon bozukluklarının önlenmesi ve tedavisi için etkili stratejiler geliştirilmesinde önemlidir.

Kas Proteinleri

Tek kas lifleri çoğunlukla proteinden, özellikle kontraktıl proteinlerden (aktin ve miyozin gibi), düzenleyici proteinlerden (troponin ve tropomyozin gibi) ve hücre iskeleti proteinlerinden (titin ve nebulin gibi) oluşur; bunlar lifin ağırlığının yaklaşık %80'ini oluşturur. Geriye kalan %8'lik kısım ise mitokondri, sarkoplazmik retikulum ve T-tübül sistemi gibi çeşitli organellerin yanı sıra glikojen

ve miyogloblin gibi diğer maddeleri içeren sarkoplazmadan oluşur.⁴³ Kas lifleri içindeki miyofibriller, iskelet kasının temel kasılma birimleri olan sarkomerler adı verilen farklı bölgeler halinde düzenlenir. Sarkomerler iki ana tip miyofilamentten oluşur: aktin ve miyozin. Aktin filamentleri incedir ve kafes benzeri bir yapı oluştururken, miyozin filamentleri kalındır ve kuvvet ve hareket oluşturmak için aktin ile etkileşime giren globüler başlıklar içerir. Aktin ve miyozine ek olarak sarkomer ve sarkoplazmada, hücre iskeletinde yer alan proteinler, eksitasyon-kontraksiyon eşleşmesi, enerji salınımı ve kuvvet ve güç üretimi dahil olmak üzere iskelet kasının yapısına ve fonksiyonuna katkıda bulunan birçok farklı protein de mevcuttur. Modern Proteom analiz teknikleri, bu kas proteinlerinin çoğunun tanımlanmasına ve karakterizasyonuna olanak tanıyarak kas fizyolojisi ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına yol açmıştır.⁴⁴ Troponin kompleksi, kalsiyum iyonlarının bağlanmasından ve tropomyozinin aktin filamanı üzerindeki miyozin bağlanma bölgelerinden uzaklaşmasına neden olan yapısal bir değişikliğin başlatılmasından sorumludur. Bu hareket bağlanma bölgelerini açığa çıkarır ve miyozin başlarının aktin ile etkileşime girmesine izin vererek çapraz köprülerin oluşmasına ve ardından miyofilamentlerin birbirinin üzerinden kaymasına yol açar. Tropomyozin ayrıca aktin filamanının stabilize edilmesine ve kalsiyum bulunmadığında miyozin bağlanma bölgelerinin korunmasına yardımcı olur. Bu şekilde, troponin kompleksi ve tropomyozin kas kasılmasının temel düzenleyicileri olarak görev yapar ve kuvvetin yalnızca kalsiyum mevcut olduğunda ve uygun sinyal yolları etkinleştirildiğinde üretilmesini sağlar.⁴⁴

Titin ve nebulin de kasın fizyolojisini ve mekanik özelliklerini etkileyen proteinler kategorisine girmektedir.⁴⁵ Titin bilinen en büyük proteindir ve sarkomerin yapısal bütünlüğünün korunmasında ve ayrıca kas liflerinin pasif sertliğinin belirlenmesinde çok önemli bir rol oynar. Kas lifleri gerildiğinde elastik bir geri yükleme kuvveti sağlayan moleküler bir yay görevi görür. Nebulin ise ince filamentin uzunluğu boyunca uzanan ve uzunluğunu düzenleyen dev bir proteindir. Ayrıca ince

filamanın bitişik sarkomerleri ayıran bir protein yapısı olan Z diskinde bağlanmasında da rol oynar.⁴⁵

Kas Lifi Aktivasyon Süreci

Bu kalsiyum akışına yanıt olarak sarkoplazmik retikulum üzerindeki ryanodin reseptörü olarak bilinen bir kalsiyum salınım kanalı aktive edilir ve sitoplazmaya büyük miktarda kalsiyum salar. Bu kalsiyum, aktin filamanı üzerindeki troponin kompleksine bağlanarak, tropomiyozini yoldan çeken ve aktin filamanı üzerindeki miyozin bağlanma bölgesini açığa çıkaran yapısal bir değişikliğe neden olur. Miyozin daha sonra aktine bağlanarak bir çapraz köprü oluşturur. ATP, miyozinin konformasyonunu değiştirmesi ve aktin filamentini sarkomerin merkezine doğru çekmesi, kas lifini kısaltması ve kuvvet üretmesi için gereken enerjiyi sağlamak üzere hidrolize edilir. Sinir uyarısı sona erdiğinde kalsiyum sarkoplazmik retikuluma geri pompalanır, bu da miyofilamentlerin ayrılmasına ve kas lifinin gevşemesine neden olur. Bu süreç, kas hareketi için gereken tekrarlayan kasılmaları üretmek için hızlı bir şekilde tekrarlanabilir.⁴⁶ Miyozin başının hareketinden kaynaklanan sonraki güç vuruşu, aktin ve miyozin filamentlerinin birbirinin üzerinden kaymasından sorumludur ve kas kontraksiyonuyla sonuçlanır. Bu süreç, ATP mevcut olduğu ve kalsiyum seviyeleri, aktin ve miyozin filamentleri arasındaki etkileşimi sürdürecektir kadar yüksek kaldığı sürece devam eder. Sinir uyarısı kesildiğinde kalsiyum, kalsiyum ATPaz pompası tarafından sarkoplazmik retikuluma geri pompalanır ve aktin ve miyozin filamentleri rahat durumlarına geri döner.⁴⁶

Eksitasyon-kontraksiyon eşleşme sürecinde yer alan proteinler ve moleküler olaylara ek olarak, son araştırmalar bu sürecin modüle edilmesinde rol oynayan çeşitli genleri tanımlamıştır. Örneğin, miyotübüleriyle ilişkili protein-14'ün, kas kontraksiyonu sırasında sarkoplazmik retikulumdan salınan kalsiyum miktarının düzenlenmesinde rol oynadığı, mitsugumin 29'un ise sarkoplazmik retikulumun yapısal bütünlüğünün korunmasında rol oynadığı gösterilmiştir. Öte yandan Kruppel benzeri faktör 15'in kas lifi tipini ve enerji metabolizmasını düzenlemede rol oynadığı görülmüştür.

Bu genler ve bunların protein ürünleri birlikte kas fonksiyonunun ve fizyolojisinin düzenlenmesinde önemli roller oynar.⁴⁷

Kas Enerji Yolları

Kas lifleri içindeki kapiller ağ ile mitokondriyal ağ arasındaki ilişki, sürdürülen aerobik egzersiz için kritik öneme sahiptir. Mitokondri, oksijen gerektiren oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP üretir ve bunlar özellikle yavaş kasılan kas liflerinde bol miktarda bulunur. Bu lifler aynı zamanda oksijenin kapiller damarlardan mitokondriye taşınmasını kolaylaştıran miyogloblin açısından da zengindir. Buna karşılık, hızlı kasılan kas lifleri mitokondri ve miyogloblin bakımından fakirdir ancak anaerobik glikolizin substratı olan glikojen açısından zengindir. Bir kastaki hızlı ve yavaş kasılan kas liflerinin dengesi, kasılma özelliklerini ve metabolik kapasitesini belirler. Fiziksel antrenman, kastaki yavaş kasılan liflerin oranını artıran adaptasyonları teşvik edebilir ve bu da dayanıklılık performansını artırabilir.⁴⁸ Karbonhidratlar ve yağlar, kas hücrelerinin ATP üretmesi için iki temel yakıt kaynağıdır. Egzersiz sırasında vücut, hem karbonhidratların hem de yağların bir karışımına güvenir; her yakıt kaynağının göreceli katkısı, egzersizin yoğunluğu ve süresi ile bireyin diyet ve antrenman durumu gibi faktörlere bağlıdır. Örneğin, yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında vücut yakıt olarak öncelikli olarak karbonhidratlara güvenirken, düşük yoğunluklu egzersiz sırasında birincil yakıt kaynağı yağdır.⁴⁹

Kas Kuvveti Üretim Türleri

Kas hareketleri, hareketteki fonksiyonel rollerine göre de sınıflandırılabilir. Örneğin, agonist kaslar istenen hareketi üretmek için kasılan kaslardır, antagonist kaslar ise hareketi kontrol etmek veya yavaşlatmak için agonistin tersi yönde çalışır. Sinerjistik kaslar, hareketi arttırmak için agonistle birlikte çalışırken stabilizatör kaslar, hareket sırasında eklemi veya vücut bölümünü stabilize etmek için çalışır. Ek olarak bazı hareketler, bir eklemi stabilize etmek için izometrik kasılmalar gibi kas eylemlerinin bir kombinasyonunu içerirken, başka bir eklemden veya vücut bölümünde dinamik eşmerkezli veya eksantrik bir hareket meydana



gelir. Eksantrik kas hareketleri, düzgün bir şekilde gerçekleştirilmediği takdirde kas hasarına neden olur. Ancak egzersiz eğitimi, özellikle de eksantrik eylemlerin dahil edildiği durumlarda, bu hasarın ve bunun sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın azaltılmasına yardımcı olabilir.⁵⁰ Kardiyopulmoner hastalıklar nedeniyle rehabilitasyona giren hastalar için eksantrik hareketler, belirli bir kuvvet seviyesindeki eşmerkezli hareketlere kıyasla daha az kas aktivasyonu, enerji tüketimi ve oksijen tüketimi gerektirdiğinden faydalı olabilir.⁵⁰

Kas Performansı

Kas kasılmasının kayan filaman teorisi, kas liflerinin, ince aktin filamanlarının kalın miyozin filamanları üzerinde kaymasıyla kuvvet ürettiğini öne sürer. Bir aksiyon potansiyeli kas lifine ulaştığında, aktin filamanı üzerindeki düzenleyici protein troponin'e bağlanan sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonları salınır. Bu, tropomyozinin aktin filamentindeki aktif bölgelerden uzaklaşmasına neden olarak miyozin başlarının aktin filamentine bağlanmasına ve çapraz köprüler oluşturmasına olanak tanır. Miyozin başları daha sonra konformasyonel bir değişime uğrar ve aktin filamentini sarkomerin merkezine doğru çeker, bu da kas lifini kısaltır ve kuvvet üretir. Kayan filaman teorisi yıllar içinde ek karmaşıklıkları hesaba katacak şekilde değiştirildi, ancak kas kasılması için yaygın olarak kabul edilen mekanizma olmaya devam ediyor.⁵¹ Aktin-miyozin çapraz köprüleri tarafından üretilen kuvvet, kas lifi boyunca ve ayrıca komşu liflere lateral olarak iletilir. Bu kuvvet aktarımı, kasta hareket ve gerginlik oluşturmak için önemlidir. Kuvvet sarkomerlerin Z diskine seri olarak iletilir ve sonuçta hareket üretmek için miyotendinöz bileşkeye, tendonlara ve eklemlere ulaşır. Bu süreç, kas lifi içindeki çeşitli proteinler ve yapıların karmaşık etkileşimini içerir ve sinir ve hormonal sinyaller tarafından düzenlenir.⁵¹

Bir kasın spesifik kuvveti, kasın birim kesit alanı başına ürettiği kuvvet olarak tanımlanır. Bu özellik, kasın boyutuna göre kuvvet üretme yeteneğinin bir ölçüsüdür ve kas kalitesinin önemli bir göstergesi olarak kabul edilir. Genel olarak spesifik kuvveti daha yüksek olan kasların, birim kas kütlesi başına

daha fazla kuvvet üretebildikleri için daha kaliteli olduğu kabul edilir.⁵¹

Kas kasılması sırasında ATP tüketim hızı, miyozin başlarının sayısı, çapraz köprüleri oluşturan miyozin başlarının oranı ve çapraz köprü ayrışma hızı sabiti gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. ATP tüketim hızı aynı zamanda kas liflerinin metabolik özelliklerini belirleyen miyozin ağır zincir izoformlarının ekspresyonundan da etkilenir. İnsan kaslarında tip I lifler en düşük ATP tüketim oranına sahiptir, bunu tip IIa lifler takip eder, tip IIx lifler ise en yüksek ATP tüketim oranına sahiptir.⁵²

Nöromusküler Kavşak

NMK, kas kasılmasının kontrolünde ve kas fonksiyonunun korunmasında çok önemli bir rol oynar (Şekil 1.2). NMK disfonksiyonunun, miyastenia gravis, Lambert-Eaton miyastenik sendromu ve amyotrofik lateral skleroz dahil olmak üzere çeşitli nöromusküler bozukluklarla ilişkilendirildiği gösterilmiştir. Bu bozukluklarda, NMK'daki motor nöron ile kas lifi arasındaki iletişim bozularak kas güçsüzlüğüne ve yorgunluğa yol açar.

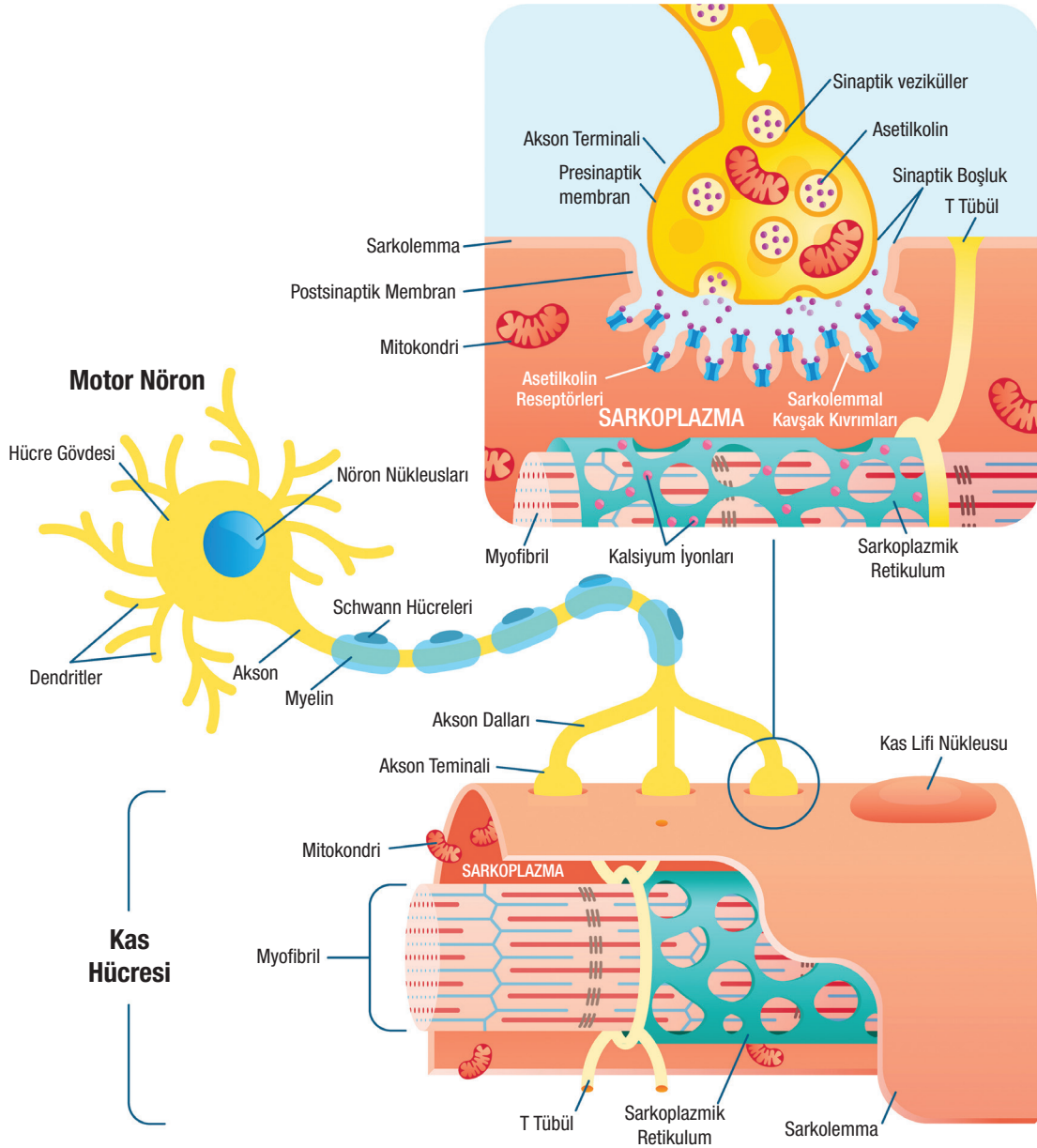
Bu nedenle NMK yapısı ve fonksiyonunun incelenmesi, nöromusküler hastalıkların anlaşılması ve etkili tedavilerin geliştirilmesi açısından önemli bir araştırma alanıdır.⁵³

Presinaptik Bölge

NMK'da Schwann hücresi, postsinaptik membrana bakan kısım hariç, sinir terminalinin çoğunluğunu çevreler. Sinir terminali, nörotransmitter asetilkolini (ACh) depolayan, serbest bırakan ve alan sinaptik keseciklerle (SK) doludur.⁵⁴ Bu SK'ler, "aktif bölgelerde" presinaptik membranla birleşerek nöromusküler iletimin başlatılmasına yol açar. Schwann hücresi, sinir terminaline trofik destek sağlayarak ve ACh salınımını düzenleyerek NMK'nin yapısını ve fonksiyonunu sürdürmede önemli bir rol oynar.⁵⁴

Sinaptik Boşluk ve Sinaptik Bazal Lamina

Sinaptik boşluk, nörotransmitter moleküllerinin presinaptik nörondan salındığı ve postsinaptik



Şekil 1.2 Nöromusküler Kavşak.

membran üzerindeki reseptörlere bağlanarak kas lifinde bir tepkiyi tetiklediği, sinaptik öncesi ve sinaptik sonrası membranlar arasındaki dar boşluktur. Sinaptik bazal lamina, sinaptik boşluğu kaplayan, NMK için yapısal destek sağlayan ve sinaptik öncesi ve sinaptik sonrası membranları sabitleyen özel bir hücre dışı matristir.⁵⁵ Bazal lamina, laminin, kollajen ve perlekan dahil çeşitli proteinlerden oluşur. NMK'nın oluşumunda, bakımında ve yenilenmesinde önemli rol oynayanlar. Sinaptik bazal

laminanın bozulması, bazı nöromusküler bozukluklarda görüldüğü gibi NMK fonksiyon bozukluğuna ve kas güçsüzlüğüne yol açabilir.⁵⁵

Postsinaptik Bölge

NMK'deki postsinaptik bölge, postsinaptik membranın yüzey alanını artıran ve daha büyük bir sinaptik alan hacmine yol açan bağlantı kıvrımları içerir. Sinaptik boşluğu dolduran kavşak sarcoplazması, postsinaptik bölgeye metabolik ve yapısal



destek sağlayan mitokondri, golgi aygıtı ve ara filamentler gibi çeşitli hücrel yapıları içerir. Bağlantı kıvrımlarının tepeleri, alfa, beta, gama, delta ve epsilon alt birimlerinden oluşan iyon kanalları olan nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChR'ler) ile yoğun bir şekilde doludur. Bu alt birimler rapşyn adı verilen bir protein aracılığıyla birbirine bağlanır.^{56,57}

ACh'nin postsinaptik membrana ulaşmasıyla nAChR'lerin aktivasyonunun yarattığı depolarizasyon potansiyeli, Na⁺ ve K⁺ iyonlarının ve daha az ölçüde Cl⁻ ve Ca²⁺ iyonlarının geçirgenliğine izin verirken, voltaj kapılı sodyum kanalları (VKSK) bu kanallarda yoğunlaşır. Bağlantı kıvrımları, T-tübülleri aracılığıyla fiber boyunca iletilen bir aksiyon potansiyeli üretir. Ankirin-G ve β -spektrin, dürtü yayılımı için gerekli olan postsinaptik kıvrımlardaki VKSK yoğunluklarının korunması için gereklidir.⁵⁸

Kaynaklar

1. Duchenne GB, Kaplan EB. (1949), Physiology of motion. Philadelphia: JB Lippincott Co.
2. Ranvier L. (1873), Propriétés et structures différentes des muscles rouges et des muscles blancs chez lapins et chez les rares. Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences.
3. Hill AV, Baltimore MD. (1965), Trails and trials in physiology. The Williams & Wilkins Co.
4. Blaauw B, Schiaffino S, Reggiani C. Mechanisms modulating skeletal muscle phenotype. *Compr Physiol.* 2013;3(4):1645-87. doi:10.1002/cphy.c130009.
5. Sherrington CS. Ferrier Lecture: Some functional problems attaching to convergence. *Proc R Soc Lond [Biol].* 1929;105(737):332-62. doi:10.1098/rspb.1929.0047
6. Chal J, Pourquié O. Making muscle: Skeletal myogenesis in vivo and in vitro. *Development.* 2017;144(12):2104-22. doi:10.1242/dev.151035.
7. Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: A brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int.* 2015;96:183-95. doi:10.1007/s00223-014-9915-y.
8. Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol.* 2013;3(3):1337-62. doi:10.1002/cphy.c120033.
9. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-organ crosstalk: The emerging roles of myokines. *Endocr Rev.* 2020;41:594-609. doi:10.1210/endo/bnaa016.
10. Febbraio MA, Hiscock N, Sacchetti M, Fischer CP, Pedersen BK. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes.* 2004; 53:1643-8. doi:10.2337/diabetes.53.7.1643.
11. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, Thomas WG, Holmes AG, Ramm G, et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes.* 2006;55(10):2688-97. doi:10.2337/db05-1404.
12. Haugen F, Norheim F, Lian H, Wensaas AJ, Dueland S, Berg O, et al. IL-7 is expressed and secreted by human skeletal muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010;298(4):C807-16. doi:10.1152/ajpcell.00094.2009.
13. Brandao BB, Madsen S, Rabiee A, Oliverio M, Ruiz GP, Ferrucci DL, et al. Dynamic changes in DICER levels in adipose tissue control metabolic adaptations to exercise. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(38):23932-41. doi:10.1073/pnas.2011243117.
14. Matthews VB, Astrom MB, Chan MHS, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia.* 2009;52(7):1409-18. doi:10.1007/s00125-009-1364-1.
15. Yang X, Brobst D, Chan WS, Tse MCL, Herlea-Pana O, Ahuja P, et al. Muscle-generated BDNF is a sexually dimorphic myokine that controls metabolic flexibility. *Sci Signal.* 2019;12(594):eaau1468. doi:10.1126/scisignal.aau1468.
16. Zierold S, Buschmann K, Gachkar S, Bochenek ML, Velmeden D, Hobohm L, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor expression and signaling in different perivascular adipose tissue depots of patients with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(6):e018322. doi:10.1161/JAHA.120.018322
17. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab.* 2013;18(5):649-59. doi:10.1016/j.cmet.2013.09.008.
18. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, Kitase Y, Nagan K, et al. Irisin mediates effects on bone and fat via α v integrin receptors. *Cell.* 2018;175(7):1756-68.e17. doi:10.1016/j.cell.2018.10.025
19. Lourenco MV, Frozza RL, de Freitas GB, Zhang H, Kincheski GC, Ribeiro FC, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med.* 2019;25(1):165-75. doi:10.1038/s41591-018-0275-4
20. Lieber, R. L. (2009). Skeletal muscle structure, function, and plasticity. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.
21. Mukund K, Subramanian S. Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2020;12(1):e1462. doi:10.1002/wsbm.1462
22. Bruusgaard JC, Liestøl K, Gundersen K. Distribution of myonuclei and microtubules in live muscle fibers of young, middle-aged, and old mice. *J Appl Physiol* (1985). 2006;100(6):2024-30. doi:10.1152/jappphysiol.00913.2005
23. Hall ZW, Ralston E. Nuclear domains in muscle cells. *Cell.* 1989;59(5):771-2. doi:10.1016/0092-8674(89)90597-7
24. Pavlath GK, Rich K, Webster SG, Blau HM. Localization of muscle gene products in nuclear domains. *Nature.* 1989;337(6207):570-3. doi:10.1038/337570a0
25. Gundersen K, Bruusgaard JC, Egner IM, Eftestøl E, Bengtson M. Muscle memory: Virtues of your youth?. *J Physiol.* 2018;596(18):4289-90. doi:10.1113/JP276354
26. Snijders T, Smeets JS, van Kranenburg J, Kies AK, van Loon LJ, Verdijk LB. Changes in myonuclear domain size do not precede muscle hypertrophy during prolonged resistance-type exercise training. *Acta Physiol (Oxf).* 2016;216(2):231-9. doi:10.1111/apha.12609
27. Schwartz LM. Skeletal muscles do not undergo apoptosis during either atrophy or programmed cell death-revisiting the myonuclear domain hypothesis. *Front Physiol.* 2019;9:1887. doi:10.3389/fphys.2018.01887.
28. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(3):475-82. doi:10.1093/ajcn/84.3.475

29. Javan R, Horvath JJ, Case LE, Austin S, Corderi J, Dubrovsky A, et al. Generating color-coded anatomic muscle maps for correlation of quantitative magnetic resonance imaging analysis with clinical examination in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve*. 2013;48(2):293-5. doi:10.1002/mus.23780
30. Hikida RS. Aging changes in satellite cells and their functions. *Curr Aging Sci*. 2011;4(3):279-97. doi:10.2174/1874609811104030279. PMID: 21529324.
31. Wilkins JT, Krivickas LS, Goldstein R, Suh D, Frontera WR. Contractile properties of adjacent segments of single human muscle fibers. *Muscle Nerve*. 2001;24(10):1319-26. doi:10.1002/mus.1150
32. Macaluso F, Myburgh KH. Current evidence that exercise can increase the number of adult stem cells. *J Muscle Res Cell Motil*. 2012;33(3-4):187-98. doi:10.1007/s10974-012-9302-0
33. Bareja A, Holt JA, Luo G, Chang C, Lin J, Hinken AC, et al. Human and mouse skeletal muscle stem cells: Convergent and divergent mechanisms of myogenesis. *PLoS One*. 2014;9(2):e90398. doi:10.1371/journal.pone.0090398
34. Thomas GD. Functional muscle ischemia in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Front Physiol*. 2013;4:381. 2013. doi:10.3389/fphys.2013.00381
35. Liu G, Mac Gabhann F, Popel AS. Effects of fiber type and size on the heterogeneity of oxygen distribution in exercising skeletal muscle. *PLoS One*. 2012;7(9):e44375. doi:10.1371/journal.pone.0044375
36. Lamboley CR, Murphy RM, McKenna MJ, Lamb GD. Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ uptake and leak properties, and SERCA isoform expression, in type I and type II fibres of human skeletal muscle. *J Physiol*. 2014;592(6):1381-95. doi:10.1113/jphysiol.2013.269373
37. Galpin AJ, Raue U, Jemiolo B, Trappe TA, Harber MP, Minchev K, et al. Human skeletal muscle fiber type specific protein content. *Anal Biochem*. 2012;425(2):175-82. doi:10.1016/j.ab.2012.03.018
38. Jayasinghe I, Launikonis BS. Three-dimensional reconstruction and analysis of the tubular system of vertebrate skeletal muscle. *J Cell Sci*. 2013;126(Pt 17):4048-58. doi:10.1242/jcs.131565
39. Kerr JP, Ward CW, Bloch RJ. Dysferlin at transverse tubules regulates Ca(2+) homeostasis in skeletal muscle. *Front Physiol*. 2014;5:89. doi:10.3389/fphys.2014.00089
40. Dahl R, Larsen S, Dohlmann TL, Qvortrup K, Helge JW, Dela F, et al. Three-dimensional reconstruction of the human skeletal muscle mitochondrial network as a tool to assess mitochondrial content and structural organization. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015;213(1):145-155. doi:10.1111/apha.12289
41. Yan Z, Lira VA, Greene NP. Exercise training-induced regulation of mitochondrial quality. *Exerc Sport Sci Rev*. 2012;40(3):159-64. doi:10.1097/JES.0b013e3182575599
42. Weisleder N, Brotto M, Komazaki S, Pan Z, Zhao X, Nosek T, et al. Muscle aging is associated with compromised Ca²⁺ spark signaling and segregated intracellular Ca²⁺ release. *J Cell Biol*. 2006;174(5):639-45. doi:10.1083/jcb.200604166
43. Hoppeler H, Lüthi P, Claassen H, Weibel ER, Howald H. The ultrastructure of the normal human skeletal muscle. A morphometric analysis on untrained men, women and well-trained orienteers. *Pflugers Arch*. 1973;344(3):217-32. doi:10.1007/BF00588462
44. Ottenheijm CA, Granzier H. Lifting the nebula: novel insights into skeletal muscle contractility. *Physiology (Bethesda)*. 2010;25(5):304-10. doi:10.1152/physiol.00016.2010
45. Monroy JA, Powers KL, Gilmore LA, Uyeno TA, Lindstedt SL, Nishikawa KC. What is the role of titin in active muscle?. *Exerc Sport Sci Rev*. 2012;40(2):73-8. doi:10.1097/JES.0b013e31824580c6
46. Rebbbeck RT, Karunasekara Y, Board PG, Beard NA, Casarotto MG, Dulhunty AF. Skeletal muscle excitation-contraction coupling: Who are the dancing partners?. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;48:28-38. doi:10.1016/j.biocel.2013.12.001
47. Manring H, Abreu E, Brotto L, Weisleder N, Brotto M. Novel excitation-contraction coupling related genes reveal aspects of muscle weakness beyond atrophy-new hopes for treatment of musculoskeletal diseases. *Front Physiol*. 2014;5:37. doi:10.3389/fphys.2014.00037
48. Weibel ER. The structural conditions for oxygen supply to muscle cells: The Krogh cylinder model. *J Exp Biol*. 2013;216(Pt 22):4135-7. doi:10.1242/jeb.076497
49. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Ender E, et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol*. 1993;265(3 Pt 1):E380-E391. doi:10.1152/ajpendo.1993.265.3.E380
50. Fulford J, Eston RG, Rowlands AV, Davies RC. Assessment of magnetic resonance techniques to measure muscle damage 24 h after eccentric exercise. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25(1):e28-e39. doi:10.1111/sms.12234.
51. Huxley H, Hanson J. Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. *Nature*. 1954;173(4412):973-6. doi:10.1038/173973a0.
52. Larsson L, Moss RL. Maximum velocity of shortening in relation to myosin isoform composition in single fibres from human skeletal muscles. *J Physiol (Lond)*. 1993; 472:595-614. doi:10.1113/jphysiol.1993.sp019964.
53. Hughes BW, Kusner LL, Kaminski HJ. Molecular architecture of the neuromuscular junction. *Muscle Nerve*. 2006;33(4):445-61. doi:10.1002/mus.20440.
54. Denker A, Rizzoli SO. Synaptic vesicle pools: An update. *Front Synaptic Neurosci*. 2010;2:135. doi:10.3389/fn-syn.2010.00135.
55. Rogers RS, Nishimune H. The role of laminins in the organization and function of neuromuscular junctions. *Matrix Biol*. 2017;57-58:86-105. doi:10.1016/j.matbio.2016.08.008.
56. Kramer IM. (2016), Cholinergic signaling and muscle contraction. In: Signal transduction. 3rd ed. Boston, MA: Academic Press. doi:10.1016/B978-0-12-394803-8.00004-8.
57. Zuber B, Unwin N. Structure and superorganization of acetylcholine receptor-rapsyn complexes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(26):10622-7. doi:10.1073/pnas.1301277110.
58. Rafuse VF, Polo-Parada L, Landmesser LT. Structural and functional alterations of neuromuscular junctions in NCAM-deficient mice. *J Neurosci*. 2000;20(17):6529-39. doi:10.1523/JNEUROSCI.20-17-06529.2000.



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

Bölüm

2

1



Kas Patofizyolojisi

ÇEVİRİ YAZARI: MEHMET DURAY • BÖLÜM YAZARI: LIGIA RUSU

Kas Atrofisine Genel Bakış

Kas atrofisi, iskelet kaslarında meydana gelen ve kas liflerinin çapında veya büyüklüğünde azalma veya kayıp ile görülen bir durum olarak tanımlanır. Atrofi iskelet, kalp ve düz kasları etkileyebilir. Kas atrofisinin fizyolojik, patolojik ve nörojenik olmak üzere üç mekanizması vardır. Bazı formları geri dönüşlü olabilirken; bazıları geriye dönüşsüz değişim meydana getirir. Duruma bağlı olarak kas atrofisinin gelişimi ve semptomları farklı olabilir, ancak genellikle kas kütlelerinde azalma olur.^{1,2}

Kas atrofisinin temel belirtileri şunlardır:

1. Ekstremitelerde çapında azalma
2. Bir kolda ve/veya bir bacakta kas zayıflığı.
3. Kollarda ve bacaklarda karıncalanma hissi,
4. Yürüme veya dengede yetersizlikler,
5. Konuşma güçlüğü,
6. Fasiyal zayıflık

Pek çok fiziksel veya patolojik uyarıcı, kas dokusunun lif içeriğinde, kılcak damar dağılımında ve hücre içi bağ dokusunun bileşenlerinde çeşitli değişikliklere neden olabilir. Etki, atrofi veya hipertrofi gelişimini destekleyen patolojik mekanizmayı artırır.³

Atrofi için terapötik müdahalelerden biri, sinirlerin elektrik akımları ile uyarılarak kas kasılmasını sağlayacak Nöromüsküler Elektrik Stimülasyonu (NMES)'dir. Bu tür bir müdahale herhangi bir kas kuvveti gerektirmez. Pasif bir kas kasılması elde edilir ve kas atrofisinin tedavisinde etkilidir.⁴

Kas Atrofisine Ne Sebep Olur?

Kas atrofisi çeşitli sebeplerle ortaya çıkabilir. Kullanılmama (fizyolojik) atrofi kasların istemli olarak kasılmaması yani kullanılmamasından kaynaklanır. Kaslar istemli olarak kullanılmadığında kasılma için kullanılan enerji farklı bir şekilde harcanacaktır. Vücut bu enerjiyi kasları parçalamaya başlamak için kullanacak ve bu durum kas çapı ve kuvvetinin azalmasına neden olacaktır. Kullanılmama atrofi aşağıdaki durumlarda ortaya çıkabilir:

1. Hareketsiz bir yaşam tarzı sürmek
2. Yetersiz beslenmek
3. Yeterli egzersiz yapmamak
4. Bütün gün masa başında oturmak-sedanter olmak
5. Uzun süreli yatak istirahati geçirmek
6. Kas distrofisi veya Charcot-Marie-Tooth hastalığı gibi genetik bir bozukluğa sahip olmak
7. Paralizi veya dermatomiyozit gibi diğer durumlar nedeniyle hareketin kısıtlanması
8. Yaşa bağlı atrofi (sarkopeni) olması

Nörojenik atrofi, kasları inerve eden sinirleri etkileyen bir yaralanma veya hastalıktan kaynaklanır. Sinirler hasar gördüğünde kas aktivitesini uyararak için gerekli olan kas aktivasyonunu tetikleyemezler. Kas aktivitesi azaldığında veya kasılmadığında vücut artık ilgili kaslara ihtiyaç olmadığını düşünür. Bu nedenle vücut onları parçalamaya başlar, bu da büyüklüğü ve kuvvetinin azalmasına neden olur. Bu sinirleri etkileyebilecek hastalıklar ve diğer durumlar şunlardır:

1. Amyotrofik Lateral Skleroz
2. Guillain-Barre Sendromu
3. Karpal Tünel Sendromu
4. Poliomyelit
5. Omurilik Yaralanması
6. Multipl Skleroz

Kasların Atrofisi Ne Kadar Sürer?

Kas atrofisinin gerçekleşmesi için geçen süre yaşa, fiziksel uygunluk seviyesine ve atrofisinin nedenine bağlıdır. Kas atrofisi kullanılmamaya bağlı (fizyolojik) ise, süreç kasların kullanılmamasından sonraki 2-3 hafta içinde başlayabilir. Sağlık durumuna bağlı olarak nörojenik kas atrofisi daha erken gelişebilir.

Tanı ve Testler

Kas atrofisi nasıl teşhis edilir?

Kas atrofisini teşhis etmek için sağlık profesyoneli fizik muayene yapar ve semptomları sorgular. Sağlık profesyonelleri ekstremitelerde kas kütlelerini değerlendirir. Ayrıca aşağıdakiler de dahil olmak üzere çeşitli testler istenir:²

- Kan testi
- Kas veya sinir biyopsisi
- Elektromiyografi
- Sinir iletim çalışmaları
- X-ışını (Röntgen) görüntüleme
- Bilgisayarlı tomografi (BT) taraması
- Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) taraması

Yönetim ve Tedavi

Kas Atrofisi Tersine Döndürülebilir mi?

Kullanmama (fizyolojik) atrofisi bazı durumlarda egzersiz ve sağlıklı beslenme ile tersine çevrilebilir. Sağlık merkezinde su içi egzersizlerini içeren bir program uygulanabilir. Su içi egzersiz yapmak kasların iş yükünü azaltır. Nörojenik atrofi, sinirlerdeki fiziksel hasar nedeniyle tipik olarak tersine çevrilemez.³

Kas Atrofisinde Hangi Tedaviler Kullanılır?

Kas atrofisinin tedavisi atrofisinin tipine bağlıdır. Kullanmama (fizyolojik) atrofisi, düzenli egzersiz

ve iyi beslenme ile tedavi edilebilir. Sağlık profesyoneli fizik tedavi veya egzersiz programı önerebilir. Hasta vücudun belirli eklemlerini aktif olarak hareket ettiremese bile atel veya korse desteği ile egzersiz yapabilir. Sağlıklı bir beslenme planı üzerinde bir diyetisyenle çalışılması gerekebilir. Diyetisyenler besin takviyeleri de önerebilirler.

Nörojenik atrofi bazı durumlarda elektrik stimülasyonu ile tedavi edilebilir. Fizyoterapist elektrotları kaslara yerleştirerek sinir ve kasları stimüle eder. Elektriksel uyarılar fizyolojik kasılmayı taklit eder. Hastanın kas kütlelerini ve kuvvetini korumasına yardımcı olabilir. Fizyoterapist ayrıca terapötik ultrason tedavisini de önerebilir. Ultrason tedavisi kas iyileşmesini desteklemek için ses dalgalarını kullanır.

Kas atrofisi nedeniyle kontraktür gelişmişse cerrahi yöntemler de gerekebilir. Kas dokuları fibröz hale geldiğinde kontraktür meydana gelir. Bu doku kasın esnemesini zorlaştırır ve hareketi engeller.

Kas Kompozisyonu

Kas kütleleri, kalitesi ve bileşimi genel kas fonksiyonuna katkıda bulunan önemli faktörlerdir. Ancak bu faktörler atrofi ve sarkopeni gibi durumlardan olumsuz etkilenebilir. Atrofi, kas lifi boyutunun azalması nedeniyle kas kütlelerinde azalma anlamına gelirken sarkopeni, tipik olarak yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan hem kas kütleleri hem de kalite kaybıyla karakterizedir.^{3,4}

Atrofi ve sarkopenide genellikle kas liflerinin boyutunda ve sayısında azalma olur, ayrıca kas protein sentezinde azalma ve kas protein yıkımında artış olur. Bu durum, kas kütlelerinde bir azalmaya ve kas bileşiminde değişikliğe, kas lifi kesit alanında azalmaya ve kas içi yağ ve bağ dokusunda artışa yol açar. Kas kütleleri ve bileşimindeki değişikliklerin yanı sıra atrofi ve sarkopeni kas kuvveti ve fonksiyonunda da azalmaya neden olur. Bu durum hareket kabiliyetinin azalmasına, düşmelere, bağımlılığa ve mortalitenin artmasına neden olabilir.

Bu olumsuz etkileri ortadan kaldırmak için dirençli eğitim ve yeterli protein alımı gibi müdahaleler, yaşlı yetişkinlerde ve kas yıkımı olan



bireylerde kas kütesinin, kalitesinin ve kompozisyonunun korunmasında ve iyileştirilmesinde etkili olabilir.

Kas kütesinde ve kuvvetinde yaşa bağı azalma sarkopeni olarak bilinir. Sarkopeni, azalmış fiziksel aktivite, hormonal değişiklikler, kronik inflamasyon, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve değişen protein metabolizması gibi faktörlerin bir kombinasyonunu içeren çok faktörlü bir süreçtir. Kas kütesi ve kalitesi, yaşa bağı sarkopeninin yanı sıra kullanmama, hareketsizlik, yetersiz beslenme ve bazı hastalıklar gibi akut veya kronik durumlardan da etkilenebilir.^{3,4}

Kas kalitesi; kas fonksiyonunu ve performansını belirleyen önemli bir faktördür. Kasın büyüklüğüne göre ayarlanan kuvvet üretme kapasitesini ifade eder ve genellikle kasın enine kesit alanı birimi başına düşen spesifik kuvvetle değerlendirilir. Spesifik kuvvet, kas lifi tipi kompozisyonu, miyozin ağır zincir izoformu ekspresyonu ve kontraktil protein içeriğindeki değişikliklerden etkilenebilir.

Kas kompozisyonu aynı zamanda kas fonksiyonu ve performansında da önemli bir rol oynar. İskelet kası; kas lifleri, bağı dokuları, kan damarları ve sinirler gibi çeşitli dokulardan oluşur. Bu dokuların bileşimindeki değişiklikler kas fonksiyonunda ve performansında değişikliklere yol açabilir. Örneğin, bağı dokusu içeriğindeki bir artış kas elastikiyetini ve kasılma kuvvetini azaltabilirken, kapiller damar yoğunluğunun azalması kas metabolizmasını ve enduransını bozabilir.

Genel olarak, kas kütesinin, kalitesinin ve kompozisyonunun korunması, optimal kas fonksiyonu ve performansı için ve yaşa bağı sarkopeni ve kasla ilgili diğer durumların önlenmesi veya geciktirilmesi için esastır. Düzenli egzersiz, yeterli beslenme ve uygun tıbbi bakım, yaşam boyu kas sağlığının ve fonksiyonunun geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Kas kompozisyonundaki bu değişiklik, hormonlardaki değişiklikler, inflamasyon ve oksidatif stres gibi çeşitli faktörlere bağıdır. Dahası, kas liflerinin içeriği de yaşlanmayla birlikte değişir; tip II liflerin oranının artması ve tip I liflerinin azalması kasın oksidatif kapasitesinin azalmasına neden olur. Bu değişiklikler, nöromüsküler aktivasyon

ve motor ünite azalmayla birlikte sarkopenide görülen kas kuvveti ve gücünde yaşa bağı düşüşe katkıda bulunur. Ayrıca hareketsizlik, yetersiz beslenme ve bazı hastalıklar veya tıbbi durumlar kas kütesi ve fonksiyon kaybını daha da kötüleştirir. Bu nedenle kas kütesini, kalitesini ve fonksiyonunu korumak veya arttırmak sağlıklı yaşlanma ve sarkopeninin önlenmesi için çok önemlidir.¹

İlerleyen yaşla birlikte kas kuvveti veya güç kaybı oranı, iskelet kası kütesi kaybı oranından çok daha fazladır. Kas gücü yılda %2,5 ile %4 oranında azalırken, iskelet kası kütesi yılda yalnızca %0,5 ile %1 oranında azalır. Bu, kas kalitesi ve kompozisyonundaki değişiklikler gibi diğer faktörlerin, yaşlanmayla ilişkili kas fonksiyonundaki düşüşten sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.²

Yaşlanma Sürecinde Kas Atrofisi

İnsan iskelet kası liflerinin yaşa bağı dönüşümü iyi bilinen bir olgudur. Lexell tarafından yapılan araştırma, yaşlanan bireylerin ekstremite kaslarının genç bireylere kıyasla %25-35 daha küçük olduğunu ve daha fazla yağ ve bağı dokusuna sahip olduğunu göstermiştir. Yaşlı bireylerde tip II liflerin boyutu küçülürken, tip I lifler yaşlanmadan daha az etkilenir.³

Yaşlanma, kas lifi boyutunda ve sayısında azalmaya ek olarak genel kas kesit alanında da azalmayla ilişkilidir. Bu azalmanın temel nedeni, kas kasılmaları sırasında güç ve hız üretmekten sorumlu olan tip II kas liflerinin sayısı ve boyutunda azalmadır. Endurans aktivitelerinde kullanılan tip I kas lifleri yaşlanmadan daha az etkilenir. Ancak tip I lifler bile yaşlanmayla birlikte boyut ve sayı bakımından bir miktar azalma gösterir.⁵

Yaşlanmayla birlikte iskelet kası kesit alanında, sağlıklı genç bireylerle karşılaştırıldığında %21 ile %40 arasında değişen doğal bir azalma olur.⁶ Bu azalma, daha zayıf fiziksel performansla ilişkilidir.⁷ Ek olarak, kasların kullanılmaması yaşlılarda bu düşüşü daha da şiddetlendirerek daha belirgin değişikliklere neden olabilir.

Sarkopeni, yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan kas kütesi ve güç kaybını tanımlamak için kullanı-

lan bir terimdir. Yaşlanma sürecinin doğal bir parçasıdır ve yaşlı yetişkinlerde fonksiyonel düşüşe ve düşme ve kırık riskinin artmasına neden olabilir. Kaşeksi ise kanser veya kalp yetmezliği gibi altta yatan bir hastalık bağlamında ortaya çıkan kas kütleli ve kilo kaybını ifade eder. Sarkopeni ve kaşeksi bazı benzerliklere sahip olsa da, farklı nedenleri ve klinik sonuçları olan farklı durumlardır.

Kas liflerinin kaybı, yavaş kasılan (tip I) liflerle karşılaştırıldığında hızlı kasılan (tip II) liflerde daha belirgindir. Tip II lifler en fazla kuvvet ve gücün üretilmesinden sorumlu olduğundan bu önemlidir. Ek olarak, kas liflerinin kaybı, kas protein sentezinde azalmaya ve kas protein yıkımında artışa neden olarak kas kaybına neden olabilir. Kas kütleli ve işlevindeki bu azalma, yaşlanan bireylerin genel sağlığı ve yaşam kalitesi üzerinde önemli etkilere sahip olabilir; düşme, kırık ve bağımsızlık kaybı riskini artırabilir. Bu nedenle yaşlanan bireylerde kas kütleli ve fonksiyonunun korunmasında egzersiz ve doğru beslenme gibi müdahaleler önemlidir.⁸

Mitokondriyal DNA mutasyonlarının yaşlanan kaslarda birikmesinin, mitokondride enerji üretimi sırasında üretilen serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarın bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Sitokrom C Oksidaz (COX) eksikliği olan kas liflerinde, elektron taşıma zincirinde ve mitokondride Adenosin trifosfat üretiminde rol oynayan COX enziminin aktivitesi azalmış veya yoktur. Bu, enerji üretiminde azalmaya yol açabilir ve kas zayıflığına ve atrofiye yol açabilir. Düzensiz kırmızı lifler, anormal mitokondri birikimine sahip kas lifleridir ve sıklıkla mitokondriyal miyopatilerde görülürler. Yaşlanan kaslarda düzensiz kırmızı lifler daha az görülür ve genellikle yalnızca küçük alanlarda bulunur.⁹

Kas Atrofisi Ölçümleri

Ultrasonografi (US), iç yapıların görüntülerini üretmek için yüksek frekanslı ses dalgalarını kullanan, invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir.¹⁰ Kas kalınlığı, fasikül uzunluğu ve pennasyon açısı gibi kas yapısı özelliklerini değerlendirmek için yararlı bir araçtır. Bununla birlikte, US görüntüleri, otomatik segmentasyon yazılımına müdahale

edebilecek ve hatalı ölçümlere yol açabilecek artefaktlardan etkilenebilir. Bu nedenle, doğru sonuçların elde edilmesi için görüntü elde etme ve yorumlamaya çok dikkat edilmelidir. BT ve MRG gibi diğer görüntüleme teknikleri de kas yapısını değerlendirmek için kullanılabilir, ancak bunlar daha pahalıdır ve hastayı iyonize radyasyona maruz bırakabilir.¹¹

MRG, yumuşak doku segmentasyonu ve kas yapısı özelliklerinin değerlendirilmesi için altın standart olarak kabul edilir. MRG, mükemmel doku kontrastına sahip yüksek çözünürlüklü görüntüler sağlayabilir ve kas kompozisyonu ve kalitesindeki değişiklikleri tespit edebilir. Ayrıca kas boyutunu, kas lifi yönelimini ve kas yağ infiltrasyonunu değerlendirmek için de kullanılabilir. Çok noktalı Dixon yağ haritalama MRG tekniği, lumbal disk patolojisi de dahil olmak üzere çeşitli kas-iskelet sistemi bozukluklarında yağ dejenerasyonunu doğru bir şekilde ölçmek için kullanılacak umut verici bir tekniktir.¹²

Bir kasın kesit alanı, BT, MRG ve US dahil olmak üzere farklı görüntüleme teknikleri kullanılarak ölçülebilir. MRG yoluyla kesit alanı ölçümünün, kas kuvvetinin klinik ölçümüyle yüksek oranda ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu korelasyon, kas kuvvetinin büyük oranda kas büyüklüğü tarafından belirlenmesi ve kesit alanının kas büyüklüğünün iyi bir göstergesi olmasıyla açıklanabilir. Bu nedenle kasın kesit alanındaki değişiklikler, zaman içinde kas kuvvetindeki değişiklikleri izlemek için kullanılabilir.¹³

Kas Atrofisi İçin Fiziksel Egzersizler

Kas atrofisine yönelik terapötik müdahaleler, kas protein sentezini arttırmayı ve protein yıkımını azaltmayı amaçlamaktadır. Bazı potansiyel yaklaşımlar arasında dirençli egzersizler, protein takviyesi, farmakolojik ajanlar ve gen terapisi yer alır. Dirençli egzersizlerin hem genç hem de yaşlı bireylerde kas protein sentezini arttırdığı ve kas kuvvetini arttırdığı gösterilmiştir. Diyetteki protein takviyesinin, özellikle egzersiz sonrası tüketildiğinde kas protein sentezini arttırdığı da gösterilmiştir.



Anabolik steroidler ve büyüme hormonu gibi farmakolojik ajanlar, kas büyümesini teşvik etmek için kullanılmıştır, ancak bunların aynı zamanda potansiyel yan etkileri de vardır. Gen terapisi, kas büyümesini ve yenilenmesini teşvik edebilen büyüme faktörlerini veya diğer proteinleri kodlayan genlerin teslimini içeren umut verici bir yaklaşımdır.¹⁴ Egzersizin özellikle yaşlı yetişkinlerde kas kütlesi ve işlevi üzerinde olumlu bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Özellikle dirençli eğitim kas protein sentezini uyarmada ve kas hipertrofisini teşvik etmede etkili olduğu bulunmuştur. Dirençli eğitime ek olarak aerobik egzersizin kardiyovasküler sağlığı ve genel uygunluğu iyileştirdiği gösterilmiştir. Yetişkinler için önerilen egzersiz düzeyi haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta aerobik aktivite veya 75 dakika yüksek yoğunlukta aerobik aktivitenin yanı sıra haftada en az 2 gün kas kuvvetlendirici aktivitelerdir.¹⁵

Egzersiz, kas protein sentezini uyarabilir ve kas kütlesini artırabilir, bu da kas atrofisini tedavi etmek ve önlemek için etkili bir strateji sağlar. Ağır-lık kaldırma gibi direnç eğitimlerinin özellikle kas hipertrofisini teşvik etmede ve kas kuvvetini arttırmada etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte atrofiyi önlemek için gereken spesifik egzersiz programının, bireyin yaşına, sağlık durumuna ve diğer faktörlere bağlı olarak değişebileceğini unutmamak önemlidir. Her bireye en uygun egzersiz programının belirlenmesi için sağlık profesyonellerine danışılması önerilir.¹⁶

Egzersiz, yaşlanan iskelet kasında mitokondriyal fonksiyon ve biyogenez üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Mitokondri, hücrelerde enerji üretmekten sorumludur ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, sarkopeni de dahil olmak üzere yaşa bağlı çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Egzersiz eğitimi, peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör γ koaktivatör-1 α ve nükleer solunum faktörleri gibi mitokondriyal biyogenezde yer alan belirli genlerin ekspresyonunu artırarak mitokondriyal fonksiyonu ve biyogenezi iyileştirebilir. Üstelik egzersiz, iskelet kasındaki mitokondri hacmini de artırabilir, bu da kasın metabolik kapasitesini geliştirebilir ve enduransını artırabilir.¹⁷

Alt Motor Sinir Denervasyonunda Atrofi

İskelet kası atrofisi, sinir ve iskelet kası yaralanmaları, uzun süreli yatak istirahati, normal yaşlanma ve çeşitli hastalıklar gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir. Kas boyutunda ve kuvvetinde önemli bir kayba neden olabilir, bu da fiziksel fonksiyonun azalmasına ve morbidite ve mortalitenin artmasına neden olabilir. Bu nedenle iskelet kası atrofisine yönelik etkili tedaviler ve önleme stratejileri geliştirmek, genel sağlığın ve yaşam kalitesinin korunması açısından önemlidir.¹⁸

Omurilik yaralanması, beyin ile kaslar arasındaki iletişimin yaralanma seviyesinin altında kesilmesi nedeniyle kas kaybına neden olabilir. Kas kaybının ciddiyeti, yaralanmanın düzeyine ve derecesine bağlıdır. Alt motor nöronların tamamen ve kalıcı olarak hasar görmesi durumunda, bu nöronların inerve ettiği kaslar ciddi şekilde yıpranabilir, zayıflayabilir veya paralizisi olabilir. Bu aynı zamanda hareket aralığının azalmasına, denge ve koordinasyonun bozulmasına ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilir. Egzersiz ve fizik tedaviyi içeren rehabilitasyon programları, omurilik yaralanması olan bireylerde kas kaybının etkilerini hafifletmeye, kas kuvveti ve fonksiyonunu iyileştirmeye yardımcı olabilir.¹⁹

Omurilik yaralanmasında kas ve sinir arasındaki bağlantının korunması çok önemlidir çünkü denervasyon ciddi kas atrofisine ve dejenerasyona yol açabilir. Komplet periferik sinir lezyonu durumunda, denerve kas uyarılabilirliğini kaybeder ve birkaç ay içinde yapısal düzeyde değişime uğrar. Zamanla, tipik olarak 3 ile 6 yıl içinde nükleer kümelenme ve fibröz ve yağ dokusu birikimi ile birlikte ciddi atrofi meydana gelebilir. Bu nedenle omurilik yaralanmalı bireylerde kas fonksiyonunun sürdürülmesi ve kas kaybının önlenmesi için kas-sinir bağlantısının korunması ve denervasyonun önlenmesi önemlidir.²⁰

Spastisite

Spastisite ilk olarak Lance tarafından "germe refleksinin aşırı uyarılabilirliğinden kaynaklanan, tonik germe reflekslerinde hıza bağlı bir artış ile

karakterize edilen bir motor bozukluk” olarak tanımlanmıştır. Ancak günümüzde bu tanım, omurilik yaralanmasından kaynaklanan spastisite ile birlikte görülen klonus ve fleksör çekilme spazmları gibi spastisitenin çeşitli klinik belirtilerini göz ardı etmektedir.^{21,22}

Spastisite, beyindeki motor nöronların veya bunların omuriliğin alt motor nöronlarına giden bağlantı yollarının hasar görmesi olarak tanımlanan üst motor nöron sendromunda ortaya çıkan bir bulgudur. Bu yolların gelişimi birçok klinik belirti ve semptomu neden olur. Ana belirtiler şunlardır: aşırı veya uygunsuz kas aktivitesinden kaynaklanan klonus, fleksör spazmları ve hiperaktif tendon refleksi. Spastisitenin gelişimi, gerilme refleksi bozukluklarına dayanmaktadır. Gerim refleksi, tonik olan ve klonusta olduğu gibi sürekli esnemeyi ve derin tendon reflekslerinde olduğu gibi kısa esnemeyi içeren propriyoseptif refleksi ifade eder.¹³

Spastisitenin Patofizyolojisi

Spastisite, omurilik refleksi arkaları üzerinde inen yolların inhibisyonunun kaybının yanı sıra postural merkezlerdeki kortikal inhibisyonun kaybindan kaynaklanır. Bu sayede üst motor nöronun hem inhibitör hem de eksitör yolları etkilenerek ön boynuz hücreleri ve kortikospinal sistemin bas-

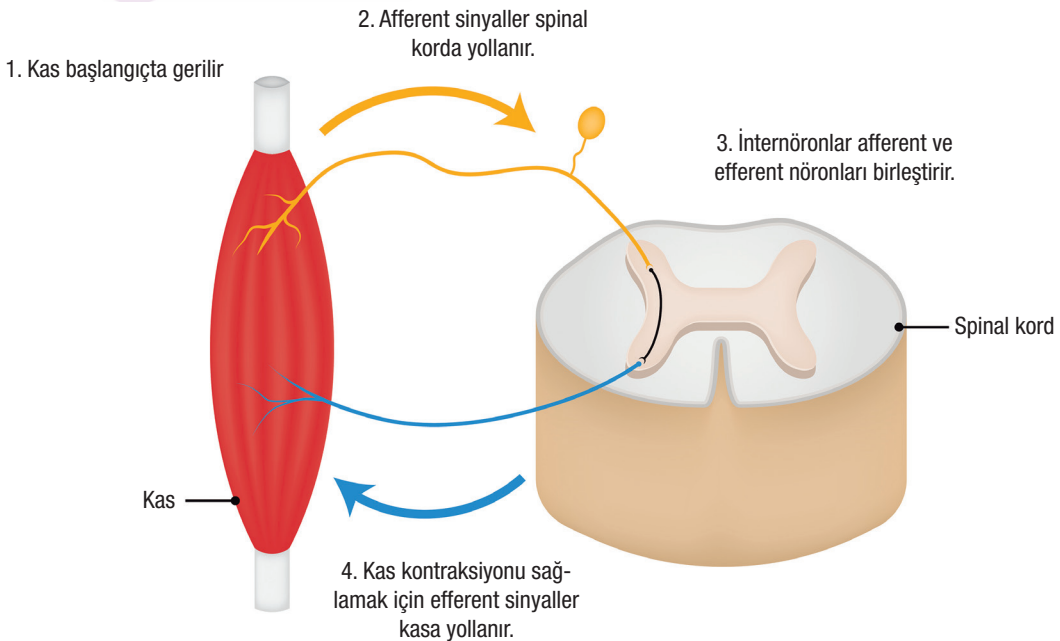
kılanması engellenir. Sonuç, serebral inhibisyon kaybına ikincil olarak omurilik reflekslerinin artmasıdır. Spastisite gelişiminde rol oynayan anatomik yapılar **Şekil 2.1**'de gösterilmiştir.²³

Spastisite patofizyolojisi iki mekanizmaya dayanır; ilki spinal nöronların fonksiyonundaki değişikliktir, ikincisi ise supraspinal ve suprasegmental mekanizmaları kapsayan serebral mekanizmadır.²¹ Omurilikteki değişikliklere bağlı olarak refleksi ark aşırı duyarlı hale gelir. Aynı zamanda supraspinal inhibisyonun azalması ve anormal uyarılar oluşturması nedeniyle de spastisite görülür.

“Sustalı çakı fenomeni”, spinal mekanizmaya bağlı olarak görülür ve pasif gerilmeye karşı hızla dirençteki artışın aniden kaybolmasını ve bunun sonucunda etkilenen ekstremitenin bir sustalı çakının açılmasına benzer şekilde hareket etmesini açıklar.¹

Kontraktürler

Kontraktür; eklem, kas veya yumuşak doku tarafından uygulanan sınırlamalardan kaynaklanan, bir ekstremitede tam aktif ve pasif hareket açıklığının kaybına yol açan bir durum olarak tanımlanır.²¹ Kasları, tendonları, bağları ve eklem kapsülünü içeren periartiküler bağ dokusu kısıtlaması çoğu durumda kontraktür oluşturur ancak aynı zaman-



Şekil 2.1 Germe refleksinin anatomik yapıları



da ekstremitenin uzun süreli hareketsizliğinin ve/veya alt ekstremitede ağırlık taşıma eksikliğinin bir sonucu da olabilir.¹⁸ Kontraktür daha çok spastisitenin bir sonucudur, distrofik miyopatiler, nörolojik bozukluklar, travma, yanıklar ve genel olarak hareketsizliğe neden olan herhangi bir hastalık, kontraktür gelişme riskini artırır.²¹

Kontraktürlerin patofizyolojik mekanizmaları kasın kısalmış pozisyonda immobilizasyonu ile başlar ve sarkomer kaybı, kas dokusunda bağ dokusu ve yağ birikiminin olması ile ilişkilidir.²¹

Aynı zamanda immobilizasyon kas lifi çapının, protein sentezinin ve kas hacminin azalmasına neden olur. Eklem nötr pozisyonda ise sarkomer kaybı meydana gelmez. Kalan sarkomerler kısaltılmış dinlenme pozisyonlarına uyum sağlar ve hareketsiz uzunluktaki maksimum gerilimi oluşturarak optimum şekilde üst üste gelir. Hareketsizlikten kontraktür oluşumuna kadar olan bir sonraki adım kas içi bağ dokusunda niceliksel ve niteliksel değişikliklerdir.²¹

Kaynaklar

1. Yamada Y. Muscle mass, quality, and composition changes during atrophy and sarcopenia. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1088:47-72. doi:10.1007/978-981-13-1435-3_3.
2. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; A quantitative review. *Front Physiol.* 2012;3:260. doi:10.3389/fphys.2012.00260.
3. Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995;50 Spec No:11-6. doi:10.1093/gerona/50a.special_issue.11.
4. Lee WS, Cheung WH, Qin L, Tang N, Leung KS. Age-associated decrease of type IIA/B human skeletal muscle fibers. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;450:231-7. doi:10.1097/01.blo.0000218757.97063.21.
5. Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol (1985).* 2000;88(4):1321-6. doi:10.1152/jappl.2000.88.4.1321.
6. Visser M, Kritchevsky SB, Goodpaster BH, Newman AB, Nevitt M, Stamm E, et al. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: The health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(5):897-904. doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50217.x.
7. Lexell J, Taylor CC, Sjöström M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci.* 1988;84(2-3):275-94. doi:10.1016/0022-510x(88)90132-3.
8. Greaves LC, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations and ageing. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(10):1015-20. doi:10.1016/j.bbagen.2009.04.018.
9. Wallwork TL, Stanton WR, Freke M, Hides JA. The effect of chronic low back pain on size and contraction of the lumbar multifidus muscle. *Man Ther.* 2009;14(5):496-500. doi:10.1016/j.math.2008.09.006.
10. Goodpaster BH, Kelley DE, Thaete FL, He J, Ross R. Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. *J Appl Physiol (1985).* 2000;89(1):104-10. doi:10.1152/jappl.2000.89.1.104.
11. Wokke BH, Bos C, Reijnierse M, van Rijswijk CS, Eggers H, Webb A, et al. Comparison of dixon and T1-weighted MR methods to assess the degree of fat infiltration in duchenne muscular dystrophy patients. *J Magn Reson Imaging.* 2013;38(3):619-24. doi:10.1080/01616412.2017.1314906.
12. Sattler M, Dannhauer T, Hudelmaier M, Wirth W, Sanger AM, Kwok CK, et al. Side differences of thigh muscle cross-sectional areas and maximal isometric muscle force in bilateral knees with the same radiographic disease stage, but unilateral frequent pain – Data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(6):532-40. doi:10.1016/j.joca.2012.02.635.
13. Wiggs MP. Can endurance exercise preconditioning prevention disuse muscle atrophy? *Front Physiol.* 2015;6:63. doi:10.3389/fphys.2015.00063.
14. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-59. doi:10.1249/MSS.0b013e318213fefb.
15. Glover EI, Phillips SM. Resistance exercise and appropriate nutrition to counteract muscle wasting and promote muscle hypertrophy. *Curr Opin Clin Nutr.* 2010;13(6):630-4. doi:10.1097/MCO.0b013e32833f1ae5.
16. Koltai E, Hart N, Taylor AW, Goto S, Ngo JK, Davies KJA, et al. Age-associated declines in mitochondrial biogenesis and protein quality control factors are minimized by exercise training. *Am J Physiol-Reg I.* 2012;303(2):R127-R34. doi:10.1152/ajpregu.00337.2011.
17. Kern H, Hofer C, Loeffler S, Zampieri S, Gargiulo P, Baba A, et al. Atrophy, ultra-structural disorders, severe atrophy and degeneration of denervated human muscle in SCI and aging. Implications for their recovery by Functional Electrical Stimulation. *Neurol Res.* 2017;39(7):660-6. doi:10.1080/01616412.2017.1314906.
18. Carlson BM. The biology of long-term denervated skeletal muscle. *Eur J Transl Myol.* 2014;24:3293. doi:10.4081/ejtm.2014.3293.
19. Sajer S. Mobility disorders and pain, interrelations that need new research concepts and advanced clinical commitments. *Eur J Transl Myol.* 2017;27(4):7179. doi:10.4081/ejtm.2017.7179.
20. Kern H, Carraro U, Adami N, Biral D, Hofer C, Forstner C, et al. Home-based functional electrical stimulation rescues permanently denervated muscles in paraplegic patients with complete lower motor neuron lesion. *Neurorehabil Neural Repair.* 2010;24:709-21. doi:10.1177/1545968310366129.
21. Musculoskeletal Key. Spasticity and contractures. Accessed: <https://musculoskeletalkey.com/spasticity-and-contractures>.
22. Mitra R. Principles of rehabilitation (2019), McGraw-Hill Education. 1st ed. ISBN:978-0071793339.
23. PTdirect. Muscle Spindle and Stretch Reflex. Accessed: <https://www.ptdirect.com/training-design/anatomy-and-physiology/muscle-spindles-the-stretch-reflex-and-force-generation>.



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

Bölüm

3

1



Denerve Kas Fizyolojisi

ÇEVİRİ VE BÖLÜM YAZARLARI: MEHMET DURAY • GÖKHAN BAYRAK

Denervasyon nedir?

Denervasyon, genellikle merkezi veya periferik sinir sistemindeki hasara bağlı olarak gelişen bir durumdur. İnsan vücudundaki iskelet kasları, istemli olarak çalışır ve sinir sisteminden aldıkları sinyallerle kasılır veya gevşer. İskelet kası liflerinin kasılmaları, spinal kordun ön boynuzlarında bulunan alfa motor nöronlar ve kranial sinirlerin motor çekirdekleri tarafından kontrol edilir.¹ Sağlıklı bir fizyolojide, periferik sinir ile iskelet kası arasındaki sinyal iletimi nöromüsküler kavşak yoluyla sağlanarak kas fonksiyonları sağlanır.² Bununla birlikte, iskelet kaslarının denervasyonu istemli ve refleks kas aktivitesinin kaybına, kas atrofisine ve kas uyandırılabilirliğinde değişikliklere yol açar. Sağlıklı kaslara kıyasla denerve kaslarda kasılma sağlamak için daha yüksek elektrik stimülasyonu (ES) yoğunluğuna sahip doğrudan stimülasyon gereklidir.³

Periferik sinir yaralanmasından sonra meydana gelen denervasyon, yaralanmanın türü, hastanın yaşı ve lezyon alanı ile hücre gövdesi arasındaki mesafe gibi faktörlere bağlı olarak iyileşme süresi açısından değişiklik gösterir.⁴ Periferik sinir hasarına bağlı denervasyonda, epinöryum sağlamsa günde yaklaşık 1 mm rejenerasyon meydana gelir. Denervasyondan sonraki ilk 1 yıl içinde reinervasyon sağlanamazsa veya sinir onarımı bu süre içinde kasa ulaşamayacak kadar gecikirse, denerve kaslarda belirgin atrofi ve kalıcı fonksiyon kaybı görülebilir.⁵

Kas dokusunun aktiviteleri hem nöromüsküler sistem hem de otonom sinir sisteminden gelen

nörotrofik faktörler tarafından desteklenen ES'ye bağlıdır. Bu nedenle denervasyon sonrasında kas-ta kasılma fonksiyonu kaybının yanı sıra trofik, mekanik ve moleküler değişiklikler de meydana gelir.⁴ Hızlı kas fonksiyonu kaybı, kas kütlelerinde azalma ve kas liflerinde atrofi ile karakterize olan denervasyonun ilk aşaması, kasa giden sinir uyarımının kesilmesinden hemen sonra başlar. İkinci aşamada sarkomer organizasyonu bozulur ve kas atrofisinde artış gözlenir. Son aşamada ise doku mimarisi iyice bozulmuştur ve dokuda interstisyel fibröz ve adipositlerin baskın olduğu süreç başlar. Bu süreçte çalışan kas liflerinin sayısı fonksiyonu sürdürmeyecek seviyeye düşerken, çalışan kas lifleri sağlıklı kas liflerine çok az benzerlik gösterir.^{6,7}

Denerve Kasta Membran Değişiklikleri

Sağlıklı bir kas lifinin hücre membranı -80 mV dinlenme membran potansiyeline sahiptir. Denervasyon sonrasında kasın nöral girdisindeki fonksiyonel bozulmaya bağlı olarak miyokimik ve nöromiyotonik deşarjlar, kas krampları ve fasikülasyonlar gelişebilir.⁸ Denervasyonun ilk belirtilerinden biri, kasta spontan fibrilasyon varlığıdır. Bu, denervasyon sonrası erken dönemden itibaren asetilkolin reseptörlerinin kas membranı boyunca yayılması ve sarkoplazmik retikulumun genel yapısındaki bozulma ile ilişkilidir.⁶ Denervasyon sonrası hasarlı kasın hücre zarına sodyum iyonu akışı nedeniyle membran potansiyeli daha pozitif hale gelir. Kas hücresi daha az negatif olma eğilimindedir ve bu

nedenle denerve kas hücresi spontan aksiyon potansiyellerinin oluşması için gereken potansiyele daha yakındır. Spontan aksiyon potansiyelleri, denerve kastaki dinlenme membran potansiyeli -60 mV'a ulaştığında ortaya çıkar.⁸ Ayrıca denervasyondan sonraki ilk 7 günde yağ asidi ve protein taşıyıcılarının sayısının azalmasına bağlı olarak uzun zincirli yağ asitlerinin miyositlere taşınmasında azalma gözlenir.⁹

Denerve Kasta Hücresel Değişiklikler

Kastaki protein yıkımı protein sentezinden daha fazla olduğu için kas atrofisi süreci başlar.¹⁰ Denervasyon sonrasında iskelet kasında kolajen yıkımı engellenir ve bu da kasta kolajen birikimine yol açar.⁷ Ayrıca, denerve kaslarda yeni kas lifi üretme yeteneğinin aktivasyonunda da bozukluklar gözlenmektedir.⁶ Dolayısıyla, denervasyon sadece kasta atrofiye neden olmakla kalmaz, aynı zamanda kas hücresinin metabolik fonksiyonlarını da olumsuz etkiler.

Mitokondriyal Aktivite

Denervasyon sonrasında kasta karmaşık bir plastik patern başlar ve yavaş kasılan oksidatif tip I kas lifleri, hızlı kasılan glikolitik tip II kas liflerine dönüşmeye başlar. Bu dönüşümün bir sonucu olarak kas hücresinde anaerobik metabolizmaya daha fazla bağımlılık gelişir. Bu durumun aerobik kapasite ve fonksiyonel performansta azalmaya yol açan nedenlerden biri olabileceği düşünülmektedir.¹ Denervasyon sonrası kas lifi boyutundaki azalmayla birlikte mitokondriyal içerik kaybı da başlar. Hücre içi mitokondri sayısı düşer ve karmaşık yapısal anatomileri bozularak daha ilkel ve basit bir yapı sergilemeye başlarlar.^{6,11} Bu durum, iskelet kaslarındaki kassal endurans ve kassal performanstaki bozuklukları açıklayabilir.¹¹

Beslenme Fonksiyonları

İskelet kası kütlesi vücut ağırlığının yaklaşık %40'ını oluşturur ve optimal düzeyde kas kütlesine sahip olmak egzersiz ve metabolik denge için önemlidir. İskelet kası vücutta yalnızca fiziksel hareketin

değil aynı zamanda vücudun glikoz metabolizmasının da ana organıdır. Sağlıklı bir iskelet kasında anabolik-katabolik denge, glikoz metabolizması ve kas kütlesinin bakımı ve onarımı kontrol altındadır.¹ Öte yandan denerve kaslarda glikoz hipermetabolizması sağlıklı kaslara göre daha yüksektir.¹² Denervasyon sonrası oluşan atrofik kas lifleri glikojen veya RNA içermez, asit fosfataz aktivitesi göstermez ve süksinat dehidrojenaz aktivitesi çok düşüktür.¹ Ayrıca iskelet kası denervasyonunun insülin direnci üzerinde olumsuz etkileri vardır. 28 günlük denervasyon sonrasında yavaş kasılan iskelet kası liflerinde insülin direnci ortaya çıkarken, hızlı kasılan kas liflerinde insülin duyarlılığı ortaya çıkmaktadır.⁷

Lizozomal Aktiviteler

Otofaji, kas sitoplazmasının ve diğer hücre içi organellerin lizozomal mekanizma tarafından parçalanması ve ardından geri dönüşümü için kullanılan homeostatik bir mekanizmadır. Otofaji lizozomal sistem katabolizmanın kas hacmini kontrol etmesi için oldukça önemlidir. Ancak otofaji lizozomal sistem kas lifinde homeostazisi gerektirir. Denervasyon sonrası homeostazisin kaybıyla birlikte kas hücrelerinde bozulma ortaya çıkar. Otofaji lizozomal sistem sağlıklı iskelet kası dokusunda düşük aktivite gösterir ve bu durumu korumayı amaçlar. Denervasyon sonrasında iskelet kasındaki otofaji lizozomal sistemin aktivasyonu büyük ölçüde artar ve bunun sonucunda kastaki proteinlerin yıkımında artış görülür.¹

Kasta Doku Düzeyindeki Değişiklikler

Periferik bir sinirin aksonal hasarı sonrasında lezyon bölgesinin distalinde Wallerian Dejenerasyonu meydana gelir. Bunun nedeni periferik sinirin distal kısmının somadan yapısal proteinleri ve nörotrofik maddeleri alamamasıdır.¹³

Atrofi

Kas atrofisi temel olarak denervasyon, mikrogravite veya immobilizasyon, yaşlanma, kullanılmama ve kronik hastalıklar gibi patofizyolojik koşulların

neden olduğu protein yıkımının doğrudan bir etkisidir. Kansere, miyopatiler ve diyabet gibi periferik sistemi etkileyen çeşitli patolojilerden sonra farklı derecelerde kas atrofisi meydana gelebilir. Kas atrofisi genellikle miyofibrillerin büzülmesi, kas lifi ve miyozin izoformlarındaki değişiklikler, sitoplazma, organel ve protein kaybıyla kendini gösterir.¹

Denervasyona bağlı kas atrofisi, kasla sinir bağlantısının kesildiği veya kas dokusunun sinir sisteminden uyarı sinyalleri alamadığı durumlarda görülür.¹ Denervasyon sonrasında kas, normal boyutunu korumak için gerekli kasılma uyarılarını alamadığı için atrofi süreci hızla başlar.¹⁴ İskelet kası atrofi sürecine girdikten sonraki süreçte fonksiyon gören kas dokusunun yerini fibröz bağ dokusu ve yağ dokusu alır. Çok düşük bir ihtimal olarak sağlıklı kas liflerinin yerini zayıflamış kas liflerinin aldığı bir durum izlenir. Zayıflayan kas lifleri ışık mikroskopu altında neredeyse tanınmaz ve büyük ölçüde kasılma kabiliyetine sahip değildir.⁶ Histopatolojik olarak miyofibrillerin çok sıkı dizilimi ve çekirdek etrafında dağılması gibi karakteristik bir görünüm ortaya çıkar. Tüm iskelet kası atrofilerinde kas kütlesi ve kas gücü kaybı meydana gelir (**Şekil 3.1**).¹ Atrofinin ilk aşamalarında sarkomer yapısı korunur. Atrofinin ikinci aşamasında aktin ve miyozin monofilamanlarının kaybı ve miyofibril diziliminde bozulmalar görülür. Ardından sarkoplazmik retikulum sistemi ve bileşenlerinin boyut, sayı ve oryantasyonunda değişiklikler meydana gelir. İlerleyen dönemlerde kasla ilişkili kılcal da-

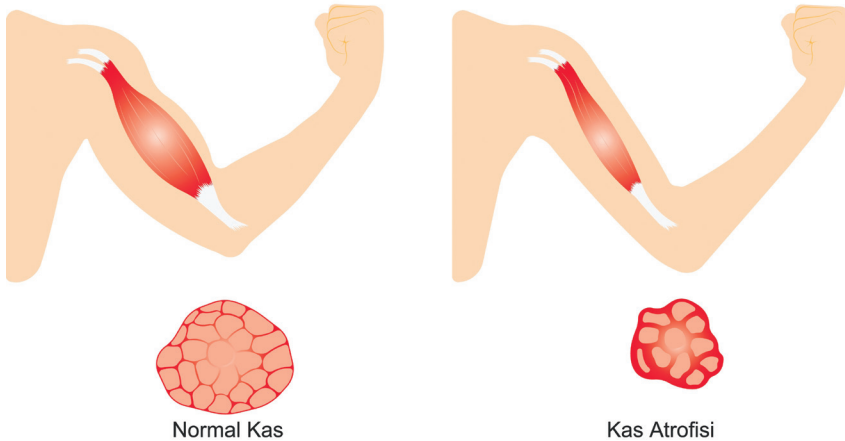
marların sayısında önemli azalmalar ve kası inerve eden sinir gövdelerinde kayıplar izlenir.⁶

Reinervasyon için yapılan tüm müdahalelere rağmen hiç inervasyon sağlanamayan ya da çok az iyileşme görülen kaslarda ilk 3 aydan sonra iyileşme oranı düşmektedir. Denervasyondan sonraki 1 ila 2 yıllık süreçte kasın fonksiyonel olarak iyileşme ihtimalinin çok düşük olacağı belirtilmektedir.^{5,14}

Kastaki kök hücreler (uydu hücreleri) kas dokusunun büyümesinden, onarımından ve yenilenmesinden sorumludur. Denervasyonu takiben, kasta kök hücre proliferasyonunda bir artış görülür. Ancak denervasyon süresi uzadıkça, kastaki kök hücre sayısı zamanla azalma eğiliminde olur.⁴ Bir ya da iki yıl gibi uzun süreli denervasyon sürelerinin kaslardaki kök hücre sayısında azalmaya neden olacağı ve kasın rejenerasyon kabiliyetini olumsuz etkileyeceği belirtilmektedir. Denerve kaslarda yaralanmanın düzeyine ve şiddetine bağlı olarak önce fonksiyon kaybı görülür. Azalan kas fonksiyonunun daha sonra kas atrofisine ve nihayetinde kontraktüre yol açacağı unutulmamalıdır.⁵ Uzun süreli denervasyonda kasta var olan kök hücrelerin aktivasyonu ve yardımı ile kas lifi bütünlüğü korunur. Bu sayede atrofik iskelet kas liflerinin hayatta kalması hedeflenir ve gelecekte reinervasyon için kas iyileşmesine katkı sağlanır.⁷

Yaşa bağlı denervasyon, spinal korddaki motor nöronların kaybı ve/veya nöromüsküler kavşağın fonksiyon kaybıyla ortaya çıkar. Bu kayıplar ilerleyen yaşla birlikte artar ve bir noktadan sonra

Kas Kasılması ve Gevşemesi



Şekil 3.1 Kas atrofisi.

iskelet kaslarında kalıcı kas denervasyonu meydana gelir.¹⁵ Bu tür bir denervasyon mikroskopik olarak incelendiğinde, kas içindeki sarkomer aralığının düzensiz hale geldiği ve kas hücrelerinin çekirdeklerinin, kas lifi boyunca merkeze yaklaşma eğiliminde olduğu görülür. Ayrıca kas liflerinin içinde ve çevresinde yağ dokusunda belirgin bir artış görülür.¹ Bu bakımdan yaşlılıktaki ilerleyici denervasyon, merkezi sinir sistemi, periferik sinir hasarı veya nöromüsküler hastalıklara bağlı olarak görülen kas denervasyonundan farklıdır.¹⁵

Kullanmama atrofisi, uzun süreli yatma pozisyonlarında ve fiziksel aktivite eksikliğinde ortaya çıkar. Eklemlerin uzun süre hareketsiz kalması, uzun süreli yatak istirahati, mikrogravite, mekanik ventilasyon cihazlarına bağımlılık ve koma gibi durumlarda sıklıkla görülür. Bu gibi durumlarda, iskelet kaslarındaki kas kütlesi ve miyozin içeriği azalır ve kas lifi tipi, fiziksel aktivitedeki uzun süreli azalmaya uyum sağlamak için yavaş kasılan oksidatif tip I kas liflerinden hızlı kasılan glikolitik tip II kas liflerine dönüşür.¹

Fibrozis

Periferik sinir hasarından sonra uyarıların nöromüsküler sinapslardan geçmesi ve denerve kasları reinerve etmesi uzun zaman alır. Böyle bir durumda, kas içinde biriken ekstraselüler matriks nedeniyle geri dönüşü olmayan fibröz doku oluşur.¹ Denervasyona bağlı kas atrofisinin son aşamasında, kas lifleri parçalanır ve kas dokusunun yerini fibröz ve yağ dokusu alır. Bu, uzun süreli denervasyondan sonra kaslarda görülen en karakteristik özelliklerden biridir.^{6,14} Uzun süreli denervasyondan sonra fonksiyon gören kas liflerinin kasılma kapasitesi çok düşüktür ve sinir impulsu geri gelse bile miyofibrillerin yenilenmesi çok zordur.¹⁴ Denervasyondan 4 ay sonrasına kadar kas hacminin yaklaşık %80'i kaybedilebilir ve yaklaşık 2 yıl sonra geri dönüşümsüz kas fibrozisi ve yağ dokusu birikimi meydana gelir.¹⁶

İskelet kasında fibröz doku oluştuktan sonra sinir lifleri rejenere olsa bile etkili nöromüsküler sinapsların oluşması olası değildir.² Denervasyon atrofisine bağlı olarak kas liflerinin yerini alan fibröz dokunun uzunluğu sonraki dönemde de kısalsa

eğilimindedir. Bu durum daha sonra kasta kontraktür oluşumuna yol açabilir. Bu nedenle fizyoterapi ve rehabilitasyonda en önemli hedeflerden biri atrofik kaslarda kontraktür gelişiminin önlenmesidir. Kontraktür gelişimini önlemek için denervasyon sonrası reinervasyon başlayana kadar atrofik kaslara ES uygulanmalı, ortez ve yardımcı cihazlarla düzenli olarak gergin pozisyonda tutulmalı ve germe egzersizleri ile desteklenmelidir.^{1,14} Ancak aşırı germe ve eklemlerin yanlış pozisyonlanmasından kaçınılmalıdır.

Dejenerasyon

Kas dejenerasyonu kasın kesit alanında ve yoğunluğunda azalma, yağ infiltrasyonu ve birikimi ve kas hacminde azalma olarak tanımlanır.¹ Denervasyondan sonraki ilk 2 ay içinde kas liflerinde dejenerasyon süreci başlar.¹⁴ Kas dejenerasyonu miyofibriller protein parçalanma oranlarıyla yakından ilişkilidir.¹ Ayrıca denervasyondan sonra kütanöz duyu reseptörlerinde dejenerasyon süreci başlar ve denervasyondan 3 yıl sonra duyu reseptörleri kaybolabilir.¹⁶

Kas dejenerasyonu kantitatif olarak aşağıdaki şekilde değerlendirilebilir:

Evre 1: Kasın kesit alanının %10'unu kaplayan yağ infiltrasyonu olan normal bir kas,

Evre 2: Orta derecede kas dejenerasyonu ve kasın kesit alanının %10-50'sinde yağ infiltrasyonu,

Evre3: Şiddetli kas dejenerasyonu ve kasın kesit alanının %50'sinden fazlasında yağ infiltrasyonu.¹

Denerve Kaslarda Genetik Faktörlerin Rolü

İskelet kasının çevresel ve içsel faktörlere karşı çok yüksek adaptasyon kabiliyeti, salgılanan miyokinler ve miyometabolitlerden kaynaklanmaktadır (Denervasyon, kullanmama, beslenme vb). Çeşitli nedenlerden dolayı atrofi görülmeye başlandıkça biyokimyasal ve fizyolojik süreçlerin yanı sıra bir dizi gen ekspresyonu değişikliği de görülmeye başlar. Deoksiribonükleik asit (DNA) mikrodizilerinin atrofik kasta incelenmesi gen ekspresyonu hakkında detaylı bilgi sağlasa da genetik faktörlerin denervasyon atrofisinin başlangıcından itibaren



nasıl bir rol oynadığı açıklığa kavuşmamıştır. Son bulgular genetik faktörlerin iskelet kası üzerindeki rolünü denervasyon süreci boyunca yaklaşık olarak ilk 30 dakika (dk) ile 28. gün arasında 4 faza ayırmıştır. Bu fazlar; oksidatif stres fazı, inflamasyon fazı, atrofi fazı ve atrofik fibröz fazdır.¹⁷

Oksidatif stres fazında aktive olan sitokrom P450 enzimleri toksik ve östrojen metabolitlerinin serbest oksijen radikallerine dönüşümünü sağlar. Artan oksidatif stres, peroksizom proliferatörünü aktive eden reseptörü ve hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 sinyallerini aktive eder. Böylece genetik faktörlerin etkisi altında kas, hipoksiye hücre adaptasyon mekanizması olarak atrofiye başlar.¹⁷

İnflamatuvar fazda, janus kinaz enzimi tarafından fosforillenen sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü tümör nekroz faktörü (TNF), dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF-beta) ve nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı benzeri reseptörler (NOD benzeri) reseptörü ve nükleer faktör kappa B genleri inflamatuvar yanıtı tetikler. İnflamasyonun başlamasıyla birlikte, atrofi oluşumu süreçleri ve denerve kasta ikincil değişiklikler daha net bir şekilde ortaya çıkar.¹⁷

Yeterli oksidatif stres ve inflamasyona maruz kalan denerve kas, artık yukarı regüle edilen genlerin etkisi altında atrofiye başlar. Proteoliz, fagozom, lizozom, endositoz ve P53 sinyal yollarının aktivasyonu ile meydana gelir. Protein yıkımı devam ettikçe kas atrofi belirlenir. Bu arada, denervasyon sırasında insülin sinyal yolunun sürekli inhibisyonu da kas atrofisini şiddetlendirir.¹⁷

Atrofik fazdan sonra yukarı regüle edilen genler, 14 gün boyunca denerve kasta yoğun bir şekilde fibrozisi indükler. Siklik adozin monofosfat ve hücre dışı matris sentezi denerve kas fibrozisini daha da şiddetlendirirken, artan ribozomal aktivite kolajenasyonda rol oynayan enzim aktivitesini destekler.¹⁷ Fibroblast büyüme faktörü ile indüklenebilir 14 (Fn14) sistemine bağlanarak apoptozun zayıf indükleyicisi olan tümör nekroz faktörü ile ilişkili TGF-beta/myostatin yolağı ve matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesinin, denervasyon sürecinde kas atrofi, fibrozis ve performans kaybından sorumlu genetik faktörler arasında olduğu belirtilmiştir. Ekstraselüler mat-

riks modellemesini bozan bu aktivasyonlar fibroze katkıda bulunur.¹⁸

Azalan kronik kontraktil aktivite nükleer ve mitokondriyal genomdan protein salınımını azaltır. Mitokondriyal hacimdeki azalmaya ek olarak tüm süreçlerde proapoptotik protein salınımı artar ve programlı hücre ölümü kolaylaştırılır.¹⁹

Denerve ve Sağlıklı Kasların Fizyolojik Farklılıkları

Denerve kasların inerve kaslardan farklı anatomik ve fizyolojik özellikler göstermesi, denerve kasların en erken dönemden itibaren rehabilite edilmesi ihtiyacını ortaya çıkarmıştır.³ Bölümde önceki alt başlıklarda açıklandığı üzere kas denervasyonu ile istemli ve refleks aktivitede azalma, kas atrofi, kas uyarılabilirliği ve kontraktilesinde değişiklikler, kas içi yağ ve bağ dokusunda artış, kas lifi demetlerinin yönünde değişiklikler (özellikle pennat kaslarda kasılma kuvvetini oluşturan vektörel kuvvet azalır), kas gücü, kas dayanıklılığı ve kasın kesit alanında, kısacası kasın motor etkinliğinde azalma meydana gelir.^{3,20} Akson hasarının ilk dakikalarında, akson içindeki Ca^{+2} iyonu konsantrasyonundaki artış, yaralanma bölgesini kaplayan Ca^{+2} miktarının artmasıyla sonuçlanır ve yaralanma alanını birçok akson filizi için bir anastomoz bölgesine dönüştürür.¹⁶ Tüm bu değişikliklerin denerve kasın akomodasyon (uyum) özelliğini zayıflatacağı ve denerve kasta negatif kas plastisitesi sürecini hızla başlatacağı unutulmamalıdır.^{3,16} Tablo 3.1, sağlıklı ve denerve kaslar arasındaki fizyolojik farklılıkları özetlemektedir.^{21,22}

Denerve Kaslarda Elektriksel Stimülasyonun Önemi

Denerve kas tedavisinde farmakolojik tedavilerin dışında önemli bir yere sahip olan uygulamalardan biri olan ES'nin öncelikli hedefi denerve kasta fizyolojik bir koruma sağlamaktır. Uygun akım şiddeti, zamanı ve frekansında uygun modalite uygulandığı takdirde denerve kas, damar tıkanıklığından, trofik değişikliklerden ve zamanla oluşabilecek ilerleyici ağrı, atrofi vb. ikincil komplikasyonlardan korunabilir.²³

Tablo 3.1 Denerve Kaslardaki Fizyolojik Değişiklikler

	Denerve Kas		Sağlıklı Kas
	Akut (0-3 ay)	Kronik (+3 ay)	
Aksonal büyüme kapasitesi	Evet, ancak azalmış ↓	Evet, ancak daha da azalmış ↓↓	Evet
Atrofi	Evet ↑	Evet, ancak daha fazla ↑↑	Hayır
Yağ infiltrasyonu	Evet ↑	Evet, ancak daha fazla ↑↑	Hayır
Spontan aktivite	Evet ↑↑	Evet, ancak azalmış ↑	Hayır
Kas hücresi ağırlığı	Azalmaya başlar	Sağlıklı kas hücresi ağırlığının %20'sinden daha düşük	Normal
Kasın enine kesit alanı	Küçülmeye başlar ↓	Daha da küçülür ↓↓	Normal
Duyusal girdi azalması	Evet ↓	Evet, ancak daha fazla ↓↓	Hayır
Motor girdi azalması	Evet ↓	Evet, ancak daha fazla ↓↓	Hayır
Kronaksi (msn)	Yüksek (>0,08msn)	Daha yüksek (1-4 msn)	Normal (≅0,08 msn)

Aksonotmesis sonrası ilk 12 saatte “sigorta yanması”na benzeyen olaylar, denerve kasın elektriksel fonksiyonunun mümkün olan en kısa sürede sağlanmasını gerekli kılmıştır. Akut süreç kontrol altına alındıktan sonra hasar ve etkilerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir.¹⁶

ES'nin önemi vurgulanmakta ve iyi bilinmektedir. Uygun ES, atrofi tedavisinin yanı sıra denervasyon kaynaklı atrofünün ilerlemesini önlemek, kontraktileti geri kazanmak, rastgele inervasyon yerine fonksiyonel bir kas uyarımını kolaylaştırmak, lif tipini düzenlemek, uyumsuz kas plastisitesini rejeneratif plastisiteye dönüştürmek, mitokondriyal hacmi artırmak, antiapoptotik faktörlerin ekspresyonunu artırmak, proapoptotik proteinlerin salınımını azaltmak ve motor yeniden öğrenmeyi kolaylaştırmak için kullanılır.^{19,20,24,25}

Kaynaklar

- Xiao J. (2018), Muscle atrophy. 1st ed. Singapore: Springer Nature. ISBN:978-9811314353.
- Xiang Y, Dai J, Xu L, Li X, Jiang J, Xu J. Research progress in immune microenvironment regulation of muscle atrophy induced by peripheral nerve injury. Life Sci. 2021;287:120117. doi:10.1016/j.lfs.2021.120117.
- Pieber K, Hecceg M, Paternostro-Sluga T, Schuhfried O. Optimizing stimulation parameters in functional electrical stimulation of denervated muscles: A cross-sectional study. J Neuroeng Rehabil. 2015;12(1):1-7. doi:10.1186/s12984-015-0046-0.
- Jonsson S, Wiberg R, McGrath AM, Novikov LN, Wiberg N, Novikova LN, et al. Effect of delayed peripheral nerve repair on nerve regeneration, Schwann cell function and target muscle recovery. PLoS One. 2013;8(2):e56484. doi:10.1371/journal.pone.0056484.
- Wong A, Pomerantz JH. The role of muscle stem cells in regeneration and recovery after denervation: A review. Plast Reconstr Surg. 2019;143(3):779-88. doi:10.1097/PRS.0000000000005370.
- Carlson BM. The biology of long-term denervated skeletal muscle. Eur J Transl Myol. 2014;24(1):3293. doi:10.4081/ejtm.2014.3293.
- Kostrominova TY. Skeletal muscle denervation: Past, present and future. Int J Mol Sci. 2022;23(14):7489. doi:10.3390/ijms23147489.
- Weiss JM, Weiss LD, Silver JK. (2021), Easy EMG-e-book: A guide to performing nerve conduction studies and electromyography. 3rd ed. Philadelphia:Elsevier Health Sciences. ISBN:9780323796866.
- Zoladz JA. (2018), Muscle and exercise physiology. 1st ed. Academic Press. Elsevier. ISBN:978-0128145937.
- Sakuma K. (2013), Basic biology and current understanding of skeletal muscle. New York: Nova Biomedical. ISBN:9781628083675.
- Tryon LD, Crilly MJ, Hood DA. Effect of denervation on the regulation of mitochondrial transcription factor: A expression in skeletal muscle. Am J Physiol Cell Physiol. 2015;309(4):C228-238. doi:10.1152/ajpcell.00266.2014.



12. Choi JS, Seo HG, Oh BM, Choi H, Cheon GJ, Lee SU, et al. 18F-FDG uptake in denervated muscles of patients with peripheral nerve injury. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(11):2175-85. doi: 10.1002/acn3.50899.
13. Pinar L. (2019), Basic information of nervous system and muscle physiology. Ankara: Akademisyen Yayınevi. ISBN:9786059354684.
14. Hall JE, Hall ME. (2020), Guyton and Hall textbook of medical physiology e-book. 14th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences. ISBN:9780323640039.
15. Soendenbroe C, Andersen JL, Mackey AL. Muscle-nerve communication and the molecular assessment of human skeletal muscle denervation with aging. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;321(2):C317-C329. doi:10.1152/ajpcell.00174.2021.
16. Phillips JB, Hercher D, Hausner T. (2022), Peripheral nerve tissue engineering and regeneration. 1st ed. Switzerland: Springer Nature. ISBN:9783030210519.
17. Shen Y, Zhang R, Xu L, Wan Q, Zhu J, Gu J, et al. Microarray analysis of gene expression provides new insights into denervation-induced skeletal muscle atrophy. *Front Physiol.* 2019;10(1298):1-14. doi:10.3389/fphys.2019.01298.
18. Pinheiro-Dardis CM, Russo TL. Electrical stimulation based on chronaxie increases fibrosis and modulates TWEAK/Fn14, TGF- β /myostatin, and MMP pathways in denervated muscles. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017;96(4):260-7. doi:10.1097/PHM.0000000000000601.
19. O'Leary MF, Hood DA. Effect of prior chronic contractile activity on mitochondrial function and apoptotic protein expression in denervated muscle. *J Appl Physiol.* 2008;105(1):114-20. doi:10.1152/japplphysiol.00724.2007.
20. Bersch I, Fridén, J. Electrical stimulation alters muscle morphological properties in denervated upper limb muscles. *EBioMedicine.* 2012;74:103737. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103737.
21. Tubbs RS, Rizk E, Shoja M, Loukas M, Barbaro N, Spinner RJ. (2015), Nerves and nerve injuries: Vol 2: Pain, treatment, injury, disease and future directions. 1st ed. Academic Press (E-book). ISBN:9780128026953.
22. Kimura J. (2013), Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: Principles and practice. 4th ed. Oxford University Press (E-book). ISBN:978-0199738687.
23. Mazzanti M. (2022), Mechanisms in cell physiology. 1st ed. Newcastle: Cambridge Scholars Publishing. ISBN:978-1527582484.
24. Gera S, Gangadharan N, Navin BP, Tharion G, Chalageri PH, Thomas R, et al. Electrical stimulation and assessment of the induced force in the denervated muscle. *IEEE.* 2019;10:2046-50. doi:10.1109/TENCON.2019.8929282.
25. Salvini TF, Durigan JL, Peviani SM, Russo TL. Effects of electrical stimulation and stretching on the adaptation of denervated skeletal muscle: Implications for physical therapy. *BJPT.* 2012;16(3):175-83. doi:10.1590/s1413-35552012005000027.

OK 4 Stem



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

Bölüm

4

1

CK4Stim

Reinerve Kas Fizyolojisi

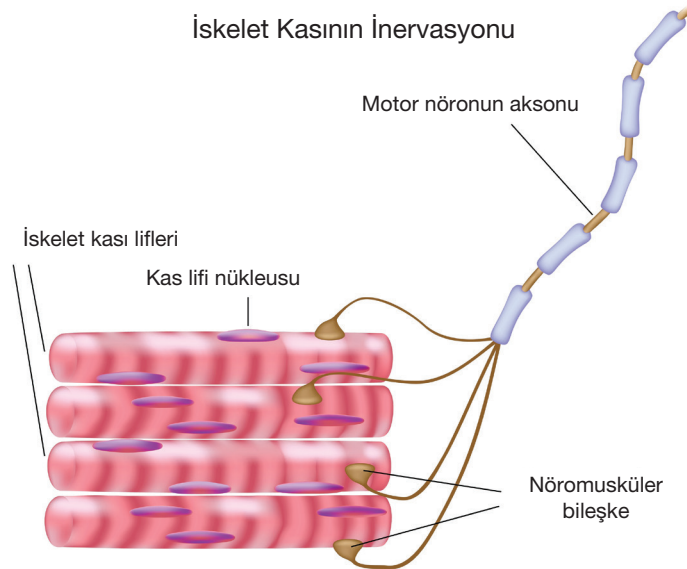
ÇEVİRİ VE BÖLÜM YAZARLARI: MEHMET DURAY • GÖKHAN BAYRAK

Reinervasyon Süreci

Reinervasyon, yaralanmadan sonra kasın motor sinirler tarafından tekrar uyarılabilir hale gelmesi sürecini ifade eder. Bu süreçte öncelikle kas ve sinir arasındaki anatomik ve fizyolojik nöromusküler bağlantının yeniden sağlanması gerekir. Bunu sağlamak için reinervasyon sürecinde sağlıklı bir nöromusküler kavşak fonksiyonu elde edilmesi amaçlanır.¹ Sinir iletiminin geçiş noktası olan ve sinir ile kasın ara yüzeyini ifade eden nöromusküler kavşak, sinir ile kas arasındaki elektrokimyasal bağlantının olduğu alandır (**Şekil 4.1**).^{1,2} Nöromusküler kavşak üç temel yapıdan oluşur: 1) sinaptik boşluktan salınan asetilkolin veziküllerini içeren sinir ucu, 2) asetilkolin reseptörleriyle kaplı motor

uç plakası ve 3) sinir ucunu ve sinapsı kaplayan miyelinsiz terminal Schwann hücresi veya perisinaptik Schwann hücreleri.² Reinervasyonun erken aşamalarında, yeni oluşan ve olgunlaşmamış nöromusküler bağlantılar çoğu zaman doğru uyarı iletimini sağlamada başarılı olamamaktadır. Bunun, motor uç plak iletimindeki değişkenlik veya motor ünite içindeki belirli kas lifleri boyunca nöral iletimin engellenmesi nedeniyle meydana geldiği öne sürülmüştür.¹

Sinir yaralanmalarından sonra kas reinervasyonunu etkileyebilecek insizyon uzunluğu, yaş ve lokal ödem gibi birçok faktör vardır.³ Periferik bir sinirde, yaralanma bölgesine yakın dejeneratif çevresel faktörler motor nöronların hayatta kalmasını



Şekil 4.1 Nöromusküler bileşke

etkiler. Motor nöronların yeterince fonksiyon görmek yerine hayatta kalmak için mücadele etmesi, nöromusküler bağlantıların oluşumu ve olgunlaşması üzerinde kısıtlayıcı bir etki yaratır.⁴ Kısmi bir sinir hasarı varsa, “aksonal kollateral filizlenme” ile kas reinervasyonu sağlanmaya çalışılır.¹ Periferik sinir yaralanması sonrası kasa doğru ulaşmak için proksimal akson ucundan yeni filizler oluşturarak bir yol bulmaya çalışır ve hemen rejenere olur. Eğer terminal aksonda oluşabilecek nekroz gibi bir doku yoksa, yeni gelişen nöritler filizlenir ve daha önce inerve ettikleri kasa doğru yönelirler.³ Ancak aksonal bir yaralanma sonrasında inervasyon kaybı yaşayan kaslarda hücre ölümü gözlemlenebilir.⁵ Böylesi dejeneratif bir etkiyi önlemek için reinerve edilen kasın aktivitesinde bir artış sağlanarak bu sürece pozitif bir düzenleyici olarak katkıda bulunmalıdır.⁴

Son yıllarda denerve kasların reinervasyonu için birçok cerrahi teknik geliştirilmiştir. Bu teknikler arasında doğrudan sinir onarımı, sinir grefti yerleştirme, sinir transferi ve nörotizasyon yöntemleri yer almaktadır.⁶ Ancak, sinir rejenerasyon mekanizmalarına ilişkin mevcut bilgilere ve yeni geliştirilen cerrahi yaklaşımlara rağmen, periferik sinir yaralanması olan hastaların çoğunda cerrahi müdahale sonrasında istenilen kassal fonksiyonel seviyeye ulaşılamamaktadır. Periferik sinir onarımında, yaralanmanın tipi ve yeri, yaralanma sonrası kas denervasyonunun süresi ve hastanın yaşı gibi çeşitli faktörler motor fonksiyonun geri kazanılması için önemlidir. Periferik sinir onarımını takip eden ilk 1-1,5 yıl içinde sinir rejenerasyonu sağlanamazsa, nöromusküler kavşakta dejenerasyon başlar ve sonuç olarak potansiyel kas reinervasyonu engellenir.² Bu aşamada proksimal sinir lifinde meydana gelen uyumsuz nöral plastisite sürecinde kas liflerine yeni fonksiyonel bağlantılar oluşturma potansiyeline sahip uyarılar gönderilir ve kas farklı bir yol kullanılarak reinerve edilmeye çalışılır.⁷ Ayrıca, rejenere sinirlerde oluşan kollateral filizler (reaktif sinaptogenez) ve ortaya çıkan terminal dallar, nöromusküler kavşağın daha proksimalinde yeni fonksiyonel bağlantı noktaları oluşturabilir.^{1,5}

Reinerve bir kas, mevcut kütlelerini sağlıklı bir seviyeye geri getirmekte ve eski fonksiyonel kapasitesini yeniden kazanmakta zorluk çeker. Bunun nedeni, sinirsel bağlantılarının yaralanmadan sonra tüm kas liflerini inerve edememesi olabilir.⁷ Hasarlı periferik sinirlerin %87’sinin klasik uç uca anastomoz ameliyatı ile onarıldığı belirtilmiştir. Ancak bu hastaların sadece yarısının sinir onarımından sonra fonksiyonel aktivitelerini geri kazanabildiği belirtilmektedir.⁶ Reinerve bir kas zamanla nöral bağlantılarını güçlendirecek ve böylece sinir, motor ünitelerde normale yakın bir iletim hızına ulaşabilecektir. Bununla birlikte, kasın yaralanma öncesi durumuyla karşılaştırıldığında, reinerve kaslarda %70-80’e varan fonksiyonel iyileşme ortaya çıkabilir.⁷

Membran Değişiklikleri

Denervasyonu takiben kas membran potansiyelinde sık değişiklikler olur. Membran potansiyelindeki bu düzensizlik nedeniyle kasta fibrilasyon potansiyelleri ortaya çıkar. Ancak kasta reinervasyon ile fibrilasyon potansiyeli zamanla kaybolur. Reinervasyon sürecinde kas atrofisinin azalması ve otonom aksonal filizlenmenin tamamlanması, dejenerasyon belirteci olan fibrilasyon potansiyellerinin azalmasına katkıda bulunur.⁸

Kalsiyum (Ca^{+2}) bağımlı süreçler reinervasyon fazında kas hücresi membranı depolarizasyon sürecine girerken nöronun hayatta kalma olasılığını artırır. Ancak reinervasyon fazı sırasında hücre içi Ca^{+2} seviyesi normalin çok üzerine çıkarsa bu durum nöron ölümüne neden olabilir. Hücre içi elektriksel aktivitenin inhibisyonu, devam eden reinervasyon süreci sırasında nöronal ölüm riskini artırır ve aksonal büyümeyi azaltarak reinervasyonu geciktirebilir.⁹ Bu nedenle reinervasyon aşamasında hastanın fonksiyonel durumu rehabilitasyon uzmanları tarafından düzenli olarak kontrol edilmeli ve membran seviyesindeki değişiklikler belirlenmelidir.

Hücrel Değişiklikler

Reinervasyon sürecinin bir parçası olarak, kas enzimatik ve metabolik rejenerasyona uğrar. Bu süreçler aktive edilen kas lifi tipine göre değişir.

Enzimatik Aktivite Değişiklikleri

Reinervasyon sürecinde yeni oluşan sinir bağlan-tılarından sonra, etkilenen kas liflerinin enzim ve histokimyasal modellerinde yeniden düzenleme-ler meydana gelir. Histokimyasal olarak birbirine benzeyen liflerin reinerve edilen bir kasta gruplan-masını ifade eden “lif tipi gruplama”, motor ünite yapısında meydana gelen yeniden düzenlemenin bir parçasıdır.¹⁰

Reinervasyon sırasında miyofibriller prote-in izoformlarında, düzenleyici proteinlerde ve Ca^{+2} -ATPaz ve Ca^{+2} alımında yer alan proteinler ve enerji kaynaklarıyla ilgili enzim aktivite mo-dellerinde değişiklikler meydana gelir. Buna göre, miyofibrillerin yavaş kasılan ve oksidatif veya hızlı kasılan ve glikolitik fenotipleri belirlenir.¹¹

Metabolik Değişiklikler

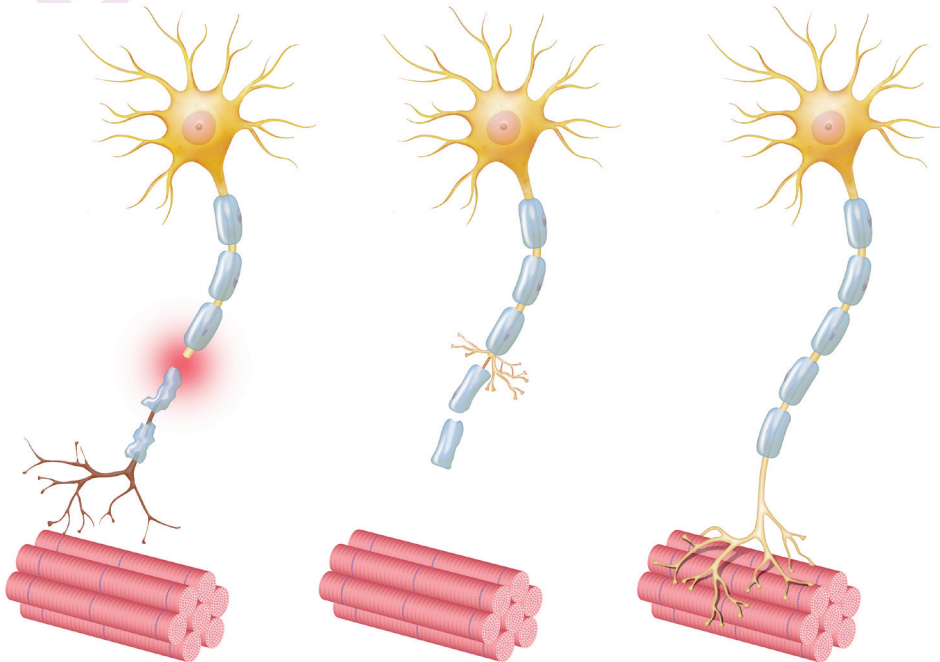
Denerve kas lifleri reinervasyon sonrasında yeni-den boyutlanıp şekillenirken, hücre çekirdeğinde-ki mevcut uydu hücreler korunur. Bununla birlik-te, kronik denerve kas liflerinin yaralanma öncesi boyutlarına tam olarak dönememesi, uydu hücre-lerinin çoğalma kapasitesinde bir sınırlılık olabile-ceğini düşündürmektedir.¹² Periferik sinir yaralan-ması sonrasında reinervasyon sürecinde aksonal

beslemenin yeterliliği, kasın güç üretme yeteneği-ni yeniden kazanması için önemli bir faktör olarak görülmektedir.⁶

Reinervasyon Sürecinde Kas Reorganizasyonu

Denervasyon sonrasında kas lifleri sağlam mo-tor ünitelerden gelen kollateral filizler tarafından reinerve edilir (Şekil 4.2). Bu yeni oluşan nöral kollateral filizler miyelinsiz veya ince miyelinli ol-duğu için sinir iletimi çok yavaştır. Kas liflerinin reinervasyonu temel olarak kısa bir iletim süresi-ne sahip olan ve kolayca üretilen motor ünite ak-siyon potansiyeline bağlıdır.¹ Rejenere olan motor aksonlarda oluşan filizlerin hangi dokuya yönele-ceği “tercihli motor reinervasyon” adı verilen bir özellik ile sağlanır. Tercihli kas reinervasyonu sü-reci ektopik ajanların etkisiyle bazı reseptörlerin ve endojenlerin ortaya çıkarılmasıyla desteklenir. Bu özellik sayesinde istenmeyen yönlere giden motor aksonlar engellenerek sadece istenilen kas lifine doğru yönlendirilir.¹³

Periferik sinir yaralanmasından sonra kasın fonksiyonel reinervasyonu temel olarak kas fonk-siyonunun koordinasyonu, kas tonusu ve ince mo-tor hareketler gibi motor fonksiyonlara odaklandı-



Şekil 4.2 Aksonal kollateral filizlenme.

ğından dolayı duyuşsal iyileşme belirtilerine çok az dikkat edilmiştir. Ancak elektromiyografik ve elektroensefalografik değerlendirmelerde afferent liflerin ve kas mekanoreseptörlerinin reinervasyonu ile kasın duyuşsal refleksinin korunduğı kanıtlanmıştır.¹⁴ Ayrıca, reinervasyonun kas miyofibrillerinin moleküler yapısını doğrudan etkilediğı bildirilmiştir.¹¹ Denervasyon sonrası akson sayısının azalması ve denervasyona bağılı olarak kas liflerinin küçülmesi sonucunda kas kuvvetinde azalma gözlenir. Bu nedenle erken reinervasyon kas fonksiyonu için kritik öneme sahiptir. Ayrıca reinerve kas liflerinde fonksiyon görebilen kasın kesit alanının geniş olması nöral aktivitenin artmasına bağılı olabilir.¹⁵ Bu durum denervasyon sonrası nöral aktiviteyi arttırmak için kas reinervasyonunun fizyolojik sürecini destekleyen fiziksel aktivite ve elektroterapi gibi fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımlarının önemini göstermektedir.

Reinerve Kasta Motor İnervasyon

Reinervasyon aşamasında ortaya çıkan "kollateral filizlenme", sağlıklı sinir aksonundan yakındaki denerve kas liflerine uzanarak uydu potansiyelleri oluşturur. Ancak reinervasyon ile ortaya çıkan yeni nöromüsküler kavşaklar olgunlaşmalarını kısa sürede tamamlayamazlar. Bu nedenle yeni oluşan nöromüsküler kavşaklarda tekrarlayan nöral uyarıma verilen yanıtta azalma gözlenebilir.¹ Ayrıca, periferik sinir hasarı sonrasında cerrahi olarak onarılan sinirlerin içerdiği rejenerasyon sinir lifleri yanlış yönlendirilerek daha önce uyardıkları hedeflere yönelebilmektedir. Bu durum, periferik sinir yaralanmalarından sonra kaslarda fonksiyonel iyileşme açısından en büyük zorluklardan biri olmaya devam etmektedir.¹²

Denervasyon sonrasında kas lifi içindeki sinir iletim hızı 0,5 m/s'ye kadar düşebilir. Sinir iletim hızının bu seviyelere düşmesinin bir sonucu olarak, sinir rejenerasyonuna rağmen kas lifi içindeki sinir iletim hızında iyileşme sağlanamayabilir. Bu durum, atrofiye uğramış küçük kas liflerinin rejenerasyon aksonlara karşı alıcı olmayabileceğini göstermektedir.⁸ Bu nedenle sinir iletim hızının artırılması sürecinin desteklenmesi önemlidir.

Reinervasyon Sürecinde Kas İğciğı ve Golgi Tendon Organı

Reinervasyon süreci sırasında motor ünite özelliklerinde çok sayıda değişiklik gözlenir. Kas plastisitesi olarak tanımlanan bu değişiklikler, kas kasılma özelliklerini ve biyokimyasal değişiklikleri içerir.¹⁶

Denervasyondan sonra kas iğciklerinde hızlı bir dejenerasyon süreci başlar. Sağlıklı kasla karşılaştırıldığında, denerve kastaki gerilim reseptörlerinin sayısı önemli ölçüde azalır. İlginçtir ki kas iğcikleri kas reinervasyonu olmadan onarılabilir. Bununla birlikte, reinerve kas iğciklerinde anormal bir gerilim yanıtı gözlenir. Bazen artmış bir germe refleksi ile karşılaşılırken, bazen germe refleksinde azalma gözlenir.¹⁴

Golgi Tendon Organı kas-tendon birleşiminde bulunan ve uzunluğu 1 mm'ye ulaşan koruyucu bir mekanizmadır. Golgi tendon organından gelen bilgiler merkezi sinir sistemine iletilirken, kas iğciğinin aksine Golgi tendon organına doğrudan efferent bağlantı yoktur.⁵ Bu nedenle, reinervasyon sonrasında kastaki Golgi tendon organının fonksiyonel iyileşme seviyesi kas iğciklerine göre daha düşüktür.¹⁴ Reinerve bir kasta, kas iğciğı ve Golgi tendon organlarının yalnızca %50-75'i reinerve edilebilir.¹⁷ Bu bağlamda, reinerve kaslarda gerilim tepkisi ve gerilime bağılı tonusta azalma olması muhtemeldir. Bu nedenle reinervasyon aşamasında optimal bir tonus elde edilememesi günlük yaşam aktivitelerinde zorluklara neden olur. Kasın reinervasyonu sırasında rehabilitasyon sürecinde, özellikle germe egzersizlerinde dikkatli olmak gerekir.

Reinerve Kasta Doku Seviyesindeki Değişiklikler

Denervasyon sonrası hücre içi bir mekanizma olan kas hücresi apoptozisi, kas liflerinin atrofi sürecinde rol oynar. Denervasyon sonrası kas atrofisinde özellikle apoptozla ilişkili proteinlerin salınımı artar. Apoptozis yanıtı yaralanmanın tipine ve süresine göre değişmekle birlikte, tam reinervasyon durumunda kastaki apoptozis mekanizmasının normal fizyolojik seviyelere yaklaştığı belirtilmiştir.¹⁸ Denervasyon sonrası kas atrofisi



sürecinde apoptoz mekanizmasının yıkıcı etkisi düşünüldüğünde, kas yapısının korunması açısından reinervasyonun önemi daha da ön plana çıkmaktadır.

Denervasyondan sonra, tüm kas liflerinde reinervasyon gerçekleşmez ve bu da kas güçsüzlüğüne neden olur.¹⁹ Bu nedenle denervasyondan sonra kas atrofik hale geldikçe hem kasın tetanik kuvveti hem de kas liflerinin çapı azalır. Reinervasyon sürecinde kas liflerinin uyarılması atrofi ve kas kuvvet kaybı sürecini yavaşlatır. Reinervasyon ile öncelikle maksimal izometrik tetanik kuvvet kademeli olarak geri kazanılır.⁸

Kas atrofisi açısından denerve kasta reinervasyon sürecinin en erken dönemde başlatılması büyük önem taşımaktadır. Reinervasyonun erken aşamalarında kas lifi boyutu ve kas kuvveti arasında normal bir ilişki gözlenmez. Reinervasyon sağlanır sağlanmaz kas lifleri biraz daha körelir ve daha az kuvvet üretir. Sağlıklı motor üniteler metabolik özellikleri ve kasılma filamentleri (aktin ve miyozin içeriği) açısından homojen bir yapıya sahipken reinervasyon aşamasındaki motor üniteler heterojen özelliklere sahiptir. Bunun nedeni reinervasyon ile motor ünitesindeki aktive olmayan kas liflerinin aktivasyonudur.¹²

Kas ve sinir arasındaki uyarım bağlantısının kesilmesini takiben denervasyon uzarsa tam fonksiyonel iyileşme şansı neredeyse tamamen azalır. Motor fonksiyon kaybına ek olarak, bozulmuş kollajenasyon ve denerve kasta fibröz doku kas atrofisinde artış kasın reinervasyona duyarlılığını azaltabilir. Bu nedenle yetersiz ve yanlış reinervasyonu önlemek için erken dönemden itibaren doğru sinyalizasyonun sağlanması gerekmektedir.²⁰ Atrofiye uğramış denerve kas lifleri aylarca hatta yıllarca canlılıklarını kaybetmezler. Bu bakımdan reinervasyon aşamasında kullanılan uygun tedavi yöntemleri ile kasın fonksiyonel ve morfolojik iyileşmesine çok büyük bir katkı sağlanır. Unutulmamalıdır ki kısa süreli denervasyon sonrası reinervasyon için kas liflerinin sarkomer yapısı bozulsa bile fasiküler mimari korunacaktır. Ancak uzun süreli denervasyonda kas içi yağ infiltrasyonu belirginleşir ve kas lifi nekrozu dikkat çekicidir. Denervasyonun uzun vadeli etkilerinin devam etmesi ve ay-

rica reinervasyon aşamasında canlı atrofik liflerin rejenerasyonu nedeniyle eşlik eden dejenerasyon devam edebilir. Uygun müdahaleler dejenerasyonun etkisini azaltarak sarkomerlerin daha düzenli hale gelmesini sağlar. Bulgular, yaralanma sonrası kas liflerinin nekroz sürecini yaşarken rejener olduğunu göstermektedir. Dejenerasyon aşamasında bile bu döngünün varlığı nedeniyle, fizyolojik süreci tanımak ve reinervasyon aşamasında kasın reinervasyonunu artırmak için uygun terapötik yöntemlerin belirlenmesi ihtiyacı çok önemlidir.²¹

Kasılma Süresi ve Şiddetindeki Değişiklikler

Denerve kasta spontan, yavaş ve düzensiz olarak ortaya çıkan fasikülasyon potansiyelleri 1-2 Hertz (Hz) ateşleme potansiyeli ile karakterizedir. Oysa istemli sağlıklı bir kas kasılmasında görülen motor ünite potansiyelleri 4-5 Hz düzeyindedir ve bu düzeyden daha düşük bir ateşleme potansiyeli gerçekleştirilemez. Bu nedenle reinervasyon işlemi sırasında kasta 4-5 Hz'in altındaki seviyelerde ateşlenen motor ünite aksiyon potansiyelleri istemli kontrol altında olmayan fasikülasyon potansiyelleridir.¹

Denervasyon ile ortaya çıkan anormal spontan elektriksel aktivite, reinervasyon süreci sırasında onarılmaya başlar. Reinervasyon süreci sırasında, ilk önce var olan ve kendiliğinden ortaya çıkan depolarize edici fibrilasyonlar kaybolur.^{8,13} Fonksiyonel yeni bağlantıların ardından oluşan yeni motor üniteler artık istemli kasılmalar gerçekleştirebilmektedir. Reinervasyon sürecinin ilk aşamalarında kasılma şiddeti düşükken zaman içinde motor ünite meydana gelen büyüme sonucunda kasılma şiddeti artar. Ancak motor ünitelerin bazılarında kalıcı bir kayıp meydana gelmişse aktif motor ünitelerde fonksiyon gören kas liflerinin boyutu normal boyutun üzerine çıkabilir.¹³

Kas Lifi Tipi Değişiklikleri

Sağlıklı bir insanda tip I kas liflerinin oranı, tip II kas liflerinin neredeyse yarısı kadardır. Bu oran vücuttaki bazı kaslarda değişiklik gösterebilir.³ Bununla birlikte, periferik sinir hasarından sonra reinervasyon sürecinde kastaki tip I ve II liflerin

oranlarında değişiklikler gözlenir.¹⁴ Reinervasyon sürecinde, hızlı kasılan kaslar iletim fonksiyonu yavaşlayan bir sinir tarafından reinerve edildiğinde veya yavaş kasılan kas lifleri miyelinli bir sinir tarafından reinerve edildiğinde kastaki tip I ve II kas liflerinin oranı değişebilir. Uzun süreli (yaklaşık 7 ay) denervasyondan sonra tip II kas liflerindeki miyonükleusların yaklaşık %65 oranında azalması, tip II kas liflerinin reinervasyona tip I kas liflerinden daha az duyarlı olabileceğini göstermektedir.¹¹

Yaşlılığa bağlı denervasyon sonrası ortaya çıkan reinervasyon sürecinde, düşük hızlı iletime sahip ince miyelinli motor nöronların aktivasyon seviyesinde bir genişleme meydana gelebilir. Bu süreç sonucunda yavaş sinir iletim hızına sahip motor nöronlar tarafından reinerve edilen kaslarda hızlı kasılan tip II kas liflerinden yavaş kasılan tip I kas liflerine dönüşüm ortaya çıkar.²² Reinervasyon kapasitesi 20 yaşın altındaki kişilerde oldukça yüksektir. Bu durumun aksonal büyümeye bağlı olarak daha kısa sinir rejenerasyon süresine ihtiyaç duyulması, atrofi ilerlemesinin daha az olması ve 20 yaş altı kişilerin güçlü rejeneratif kapasitesinden kaynaklandığı belirtilmektedir.¹⁰

Reinervasyon aşamasında kasın fiziksel özelliklerini normalleştirmenin yanı sıra, kasta sağlıklı bir nöronal aktivasyon paterni sağlamak ve optimal lif tipi değişim hızını desteklemek büyük önem taşımaktadır. Klinik karar verme sürecinde, sağlıklı ve fonksiyonel kaslara ulaşmak için stimülasyon süresi göz önünde bulundurulmalıdır.

- Günün %5'inden daha az süreyle kaslara verilen stimülasyon, heterojen dağılımlı kas liflerini hızlı glikolitik liflere (Tip IIb) dönüştürür,
- Günün %5'inde kaslara verilen stimülasyon, heterojen olarak dağılmış kas liflerini hızlı glikolitik liflere (Tip IIa) dönüştürür,
- Günün %50'sinde kaslara verilen stimülasyon, heterojen dağılmış kas liflerini yavaş oksidatif liflere dönüştürür.^{12,23}

İnsan nöromüsküler sistemi etkileyici bir gelişimsel esnekliğe sahiptir. Uygun rehabilitasyon stratejileri seçilerek, kasın sağlıklı yapısına ve fizyolojisine uygun kas lifleri elde edilebilir.¹²

Reinervasyon Sürecinde Genetik Faktörlerin Rolü

Reinerve kasta normal kas fonksiyonunu elde etmek için kas evrimi ve farklılaşma programlarının başlatılması gerekir. Bu da bazı genetik faktörlerin devreye girmesiyle mümkündür.^{24,25} Hücresel fonksiyonların yerine getirilmesinde canlı Deoksiribonükleik Asit (DNA) genlerinin aktivasyon süresini kontrol etmek için DNA'ya bağlanan transkripsiyon faktörlerine ihtiyaç vardır. Transkripsiyon faktörleri farklı proteinler, reseptörler ve hormonlarla etkileşime girerek dinamik aktivasyon gösterirler. Bazal ve düzenleyici transkripsiyon faktörleri olarak sınıflandırılan faktörlerden bazal fonksiyona sahip olanlar, hücre homeostazının devamı için gerekli biyokimyasal ve yapısal fonksiyonellik için gen sentezinde görev alırlar.²⁶ Düzenleyici transkripsiyon faktörleri Ribonükleik Asit fonksiyonunu kontrol eder. Her iki transkripsiyon faktörünün birlikte çalışması, hücrelerin ve dokuların evrimini ve farklılaşma programlarını destekler.²⁷ Miyoblast Belirleme (MyoD) proteini reinerve kasta özel bir rol oynar. Reinerve kasta MyoD'nin aktivasyonu, kas hücresi farklılaşmasını tetikleyerek Miyojenik Faktör 5, Miyogenin ve Miyojenik Düzenleyici Faktör 4'ün aktivasyonunu başlatır.^{24,25} Tetiklenen miyogenez, kas dokusunun farklılaşmasını ve yenilenmesini kolaylaştırır.²⁸

Elektrik stimülasyonu (ES) gibi terapötik müdahaleler yoluyla, miyojenik öncü hücreler aktive edilerek kas rejenerasyonu ve büyümesi teşvik edilir. ES, sitoplazmadaki serbest Ca^{+2} konsantrasyonunu artırmanın yanı sıra MYoD geninin ve miyogenin ekspresyonunu da artırır.³⁰ Artan MYoD geni, miyogenin ifadesi ve artan oksijen kullanımı kas hücresi farklılaşmasını ve kas reinervasyonunu tetikler.^{24,25,28}

Reinervasyon sürecindeki terapötik müdahaleler, artan oksijen kullanımına rağmen oksidatif stresi artıran süperoksit dismutaz aktivitesini azaltır. Bu, miyotüp hipertrofisine ve Rapamisin kompleksinin Mekanistik Hedefi ve Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenen Kinaz 1/2 aktivitesinde bir artışa yol açar. Daha sonra glikoz taşıyıcı tip 4'ün plazma zarına taşınması artarken, glikoz tüketimi de artar ve glikoz metabolizması değişir.²⁹ Reinervasyon sı-



rasında artan kasılmalar, Antimikrobiyal peptitler (AMP) ile aktive olan protein kinazı aktive ederek glikoz alımını artırır.²⁹

Kas Reinervasyonunun Desteklenmesi

Kas reinervasyonu sağlamaya yönelik müdahaleler, inerve edilen kas liflerinin boyutunu artırmayı hedeflemelidir.^{12,30} Reinerve kaslarda ES gibi müdahalelerden olumsuz etkilenen kas lifleri de bulunabilir, ancak doğru yöntem ile ES yapıldığında bu oran %5'i geçmez. Uygun müdahalelerle kastedilen motor ünite sayısı ilk birkaç ayda önemli ölçüde artırılabilir. Optimal şekilde desteklenen kas liflerinde reinervasyon süreci kısalmış ve 3. ayda inerve edilen motor ünite sayısı açısından sağlıklı kas düzeyine ulaşılır.³⁰

Kas Reinervasyonunda Nöromusküler Plastisitenin Artırılması

Reinerve olan kasın doğru bir yöntemle stimülasyonu ile sağlıklı bir nöromusküler yapının elde edilebileceğine dair iki varsayım vardır. Bunlardan ilki embriyonik gelişim sırasında oluşan nöromusküler bağlantının uygun terapötik müdahalelerle sürdürülmesi ve desteklenmesidir. Denervasyonda en ilkel halini alan motor üniteler, reinervasyon sırasında çevresel ve ektoptik uyaranlara sağlıklı yanıtlar verebilir.³¹ İkincisi, kas içi fibrillerle sinaptik değişikliklere yol açan kas plastisitesidir.³¹ Dolayısıyla, kas reinervasyon mekanizmaları hasarlı periferik sinirin uyarılan kas liflerine yönlendirilmesini içerir. Sinir hasarından sonra, rastgele uzanan aksonlar motor ünite dışında bulunan farklı kas liflerini inerve etmeye başlayabilir. ES ile sinkineziden (sinirin yanlış yönlendirilmesi) kaçınarak kas reinervasyon kolaylaştırılabilir.³⁰ Rejenerasyon aşamasında sinirlerin yanlış yönleneşmesi nedeniyle reinerve kaslarda ince motor hareketlerin kazanılmasında ve reinerve kasların normal işleyişinde sorunlar yaşanır.³²

Kaynaklar

1. Preston DC, Shapiro BE. (2020), Electromyography and neuromuscular disorders e-book: Clinical-electrophysiologic-ultrasound correlations. 4th ed. Elsevier. ISBN:978-0323661805.
2. Vannucci B, Santosa KB, Keane AM, Jablonka-Shariff A, Lu CY, Yan Y, et al. What is normal? Neuromuscular junction reinnervation after nerve injury. *Muscle Nerve*. 2019;60(5):604-12. doi:10.1002/mus.26654.
3. Tuncbay T, Tuncbay E. (2004), Nöromusküler hastalıklar: motor nöron periferik sinir sistemi ve kas hastalıkları. 2nci baskı. İzmir: Nobel Kitabevi. ISBN:9789755670319.
4. Grumbles RM, Almeida VW, Casella GT, Wood PM, Hemstapat K, Thomas CK. Motoneuron replacement for reinnervation of skeletal muscle in adult rats. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71(10):921-30. doi:10.1097/NEN.0b013e31826cf69a.
5. Shumway-Cook A, Woollacott MH. (2016), Motor control: translating research into clinical practice. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins. ISBN:9780781766913.
6. Sobotka S, Mu L. Comparison of muscle force after immediate and delayed reinnervation using nerve-muscle-endplate band grafting. *J Surg Res*. 2013;179(1):117-26. doi:10.1016/j.jss.2012.02.055.
7. Kuiken TA, Feuser AES, Barlow AK. (2013), Targeted muscle reinnervation: A neural interface for artificial limbs. 1st ed. Boca Raton: CRC Press. ISBN:9780429065996.
8. Wu P, Chawla A, Spinner RJ, Yu C, Yaszemski MJ, Windebank AJ, et al. Key changes in denervated muscles and their impact on regeneration and reinnervation. *Neural Regen Res*. 2014;9(20):1796-809. doi:10.4103/1673-5374.143424.
9. Grumbles RM, Liu Y, Thomas CM, Wood PM, Thomas CK. Acute stimulation of transplanted neurons improves motoneuron survival, axon growth, and muscle reinnervation. *J Neurotrauma*. 2013;30(12):1062-9. doi:10.1089/neu.2012.2797.
10. Konofaos P, Wallace RD. Basic science of muscle neurotization: A review. *J Reconstr Microsurg*. 2015;31(7):481-6. doi:10.1055/s-0035-1554937.
11. Zhou Z, Cornelius C, Eichner M, Bornemann A. Reinnervation-induced alterations in rat skeletal muscle. *Neurobiol Dis*. 2006;23(3):595-602. doi:10.1016/j.nbd.2006.05.012.
12. Gordon T. Peripheral nerve regeneration and muscle reinnervation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8652-76. doi:10.3390/ijms21228652.
13. Zochodne DW. (2008), Neurobiology of peripheral nerve regeneration. Illustrated ed. Cambridge: Cambridge University Press. ISBN:9780511541759.
14. Adidharma W, Khouri AN, Lee JC, Vanderboll K, Kung TA, Cederna PS, et al. Sensory nerve regeneration and reinnervation in muscle following peripheral nerve injury. *Muscle Nerve*. 2022;66(4):384-396. doi:10.1002/mus.27661.
15. Grumbles RM, Sesodia S, Wood PM, Thomas CK. Neurotrophic factors improve motoneuron survival and function of muscle reinnervated by embryonic neurons. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68(7):736-46. doi:10.1097/NEN.0b013e3181a9360f.
16. Kapelner T, Jiang N, Holobar A, Vujaklija I, Roche AD, Farina D, et al. Motor unit characteristics after targeted muscle reinnervation. *PLoS One*. 2016;11(2):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0149772.
17. Phillips J, Hercher D, Hausner T. (2022), Peripheral nerve tissue engineering and regeneration: 1st ed. Springer Cham. ISBN:978-3030210533.
18. Lim JY, Han TR. Effect of electromyostimulation on apoptosis-related factors in denervation and reinnervation of rat skeletal muscles. *Muscle Nerve*. 2010;42(3):422-30. doi:10.1002/mus.21719.
19. Grumbles RM, Wood P, Rudinsky M, Gomez AM, Thomas CK. Muscle reinnervation with delayed or immediate transplant of embryonic ventral spinal cord cells into adult rat peripheral nerve. *Cell Transplant*. 2002;11(3):241-50. PMID:12075989.

20. Willand MP, Holmes M, Bain JR, Fahnestock M, de Bruin H. Determining the effects of electrical stimulation on functional recovery of denervated rat gastrocnemius muscle using motor unit number estimation. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011;1977-80. doi:10.1109/IEMBS.2011.6090557.
21. Schmalbruch H, al-Amood WS, Lewis DM. Morphology of long-term denervated rat soleus muscle and the effect of chronic electrical stimulation. *J Physiol.* 1991;441:233-41. doi:10.1113/jphysiol.1991.sp018748.
22. Zoladz JA. (2018), *Muscle and exercise physiology.* 1st ed. Academic Press: Elsevier. ISBN:978-0128145937.
23. Kernell D, Eerbeek O, Verhey BA, Donselaar Y. Effects of physiological amounts of high- and low-rate chronic stimulation on fast-twitch muscle of the cat hindlimb. I. Speed- and force-related properties. *J Neurophysiol.* 1987;58(3):598-613. doi:10.1152/jn.1987.58.3.598.
24. Davis RL, Weintraub H, Lassar AB. Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts. *Cell.* 1987;51(6):987-1000. doi:10.1016/0092-8674(87)90585-x.
25. Sabourin LA, Rudnicki MA. The molecular regulation of myogenesis. *Clin Genet.* 2000;57(1):16-25. doi:10.1034/j.1399-0004.2000.570103.x.
26. Reinberg D, Orphanides G, Ebricht R, Akoulitchev S, Carcamo J, Cho H, et al. The RNA polymerase II general transcription factors: Past, present, and future. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1998;63:83-103. doi:10.1101/sqb.1998.63.83.
27. Veenstra GJ, Wolffe AP. Gene-selective developmental roles of general transcription factors. *Trends Biochem Sci.* 2001;26(11):665-71. doi:10.1016/s0968-0004(01)01970-3.
28. Braun T, Rudnicki MA, Arnold HH, Jaenisch R. Targeted inactivation of the muscle regulatory gene Myf-5 results in abnormal rib development and perinatal death. *Cell.* 1992;71(3):369-82. doi:10.1016/0092-8674(92)90507-9.
29. Chu XL, Song XZ, Li Q, et al. Basic mechanisms of peripheral nerve injury and treatment via electrical stimulation. *Neural Regen Res.* 2022;17(10):2185-93. doi:10.4103/1673-5374.335823.
30. Willand MP. Electrical stimulation enhances reinnervation after nerve injury. *Eur J Transl Myol.* 2015;25(4):243-8. doi:10.4081/ejtm.2015.5243.
31. Zeale DL, Rodriguez RJ, Kenny T, Billante MJ, Cho Y, Billante CR, Garren KC, et al. Electrical stimulation of a denervated muscle promotes selective reinnervation by native over foreign motoneurons. *J Neurophysiol.* 2002;87(4):2195-9. doi:10.1152/jn.00451.2001.
32. Thomas CK, Stein RB, Gordon T, Lee RG, Elleker MG. Patterns of reinnervation and motor unit recruitment in human hand muscles after complete ulnar and median nerve section and resuture. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50(3):259-68. doi:10.1136/jnnp.50.3.259.



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

Bölüm

5

1

CK4Stim

Sağlıklı Sinir Fizyolojisi

ÇEVİRİ YAZARI: MEHMET DURAY • BÖLÜM YAZARI: EVA ILIE

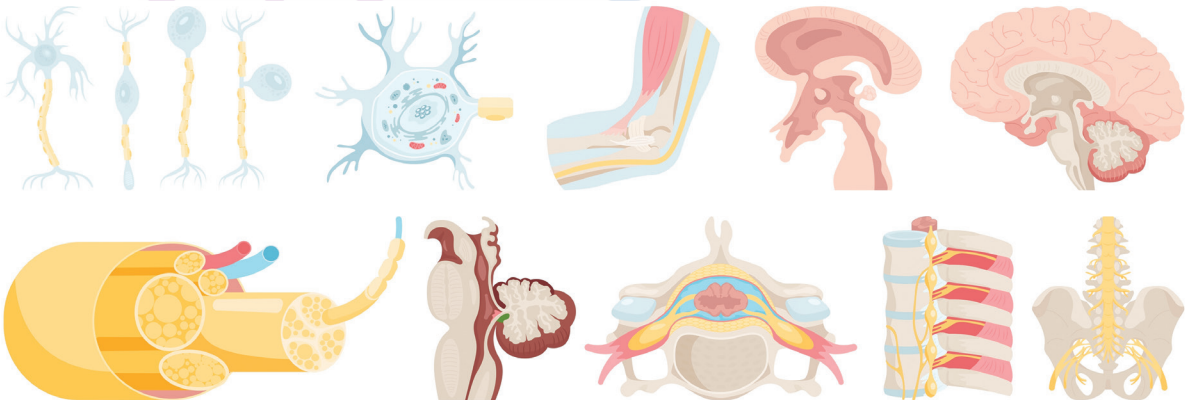
Giriş

Nörobiyoloji, hem klinik uygulama hem de teknoloji açısından önemli sonuçları olan büyüleyici ve dinamik bir alandır. İnsan kişiliğinin oluşumundan bilincin gelişimine kadar çok çeşitli konuları kapsamakta ve bu karmaşık olguları nicel yöntemlerle anlamayı amaçlamaktadır. Nörobiyolojinin kalbinde, karmaşık elektrokimyasal sinyaller aracılığıyla bilgilerin vücuda iletilmesinden sorumlu olan nöronların incelenmesi yer alır. Sinir sisteminin gizemleri çözüldükçe, beynin anlaşılması ve onun insan davranışı ve bilişini şekillendirmedeki rolü genişlemeye ve gelişmeye devam edecektir.¹

Sinir sistemi, elektrokimyasal sinyallerin tüm vücutta aktarılmasını içeren bilgi işlem sürecinde kritik bir rol oynar (Şekil 5.1). Birçok yaşamsal fonksiyon için gerekli olan girdi ve çıktı arasında güvenilir ilişkilerin kurulmasından ve sürdürülmesinden sorumludur. Sinir sisteminde bilginin iletimi, nörotransmitterlerin salınması, iyon kanallarının açılıp kapanması ve sinaptik gücün modülasyonu dahil olmak üzere karmaşık mekanizmaları içerir. Bu mekanizmalar, vücudun normal işleyişi için kritik önem taşıyan bilgilerin hassas ve etkili bir şekilde işlenmesine olanak tanır.²

Sinir Sistemine Genel Bakış

Sinir sisteminin birincil işlevi, sinir ağlarındaki nöronlar ve organlardaki efektör hücreler arasındaki iletişim yoluyla bilgiyi işlemektir. Nöral sinyal iletimi doğası gereği elektro-kimyasaldır ve hücreler arası ve hücre içi bileşenlerden oluşur. Nörotransmitterler ve nöropeptitler gibi kimyasal sinyaller, uyarının gücüne bağlı olarak yoğunluğu değişen hücreler arası iletişim yoluyla iletilir.³



Şekil 5.1 Sinir sistemi.

Merkezi Sinir Sisteminin Anatomisi ve Fizyolojisi

Merkezi sinir sistemi (MSS) tüm davranışlara aracılık etmekten sorumludur ve omurilik ve beyinden oluşur (Şekil 2). Beyin, her biri daha küçük, anatomik ve işlevsel olarak farklı alanlara bölünebilen altı ana bölgeye ayrılabilir. Bu bölgeler medulla, pons, beyincik, orta beyin, diensefalon ve serebral hemisferleri veya telensefalonu içerir. Bu bölünmeler sayesinde beyin, karmaşık davranış ve eylemlere izin vererek geniş bir yelpazedeki fizyolojik ve bilişsel işlevleri kontrol edebilir. Bu bölünmeler, boyut ve şekil bakımından farklılık gösterse de, beyin her iki yarım küresinde de mevcuttur. MSS'nin vücut içindeki yönelimi, rostral-kaudal, dorsal-ventral ve medial-lateral yönlerle karşılık gelen üç eksenle tanımlanır. Bu eksenleri anlamak, MSS'nin çeşitli bileşenlerinin işlevlerini anlarken çok önemlidir.⁴

Spinal Kord

Spinal kord, bilginin beyin ile vücudun geri kalanı arasında taşınması için bir yol görevi gören

MSS'nin önemli bir parçasıdır. Reflekslerin kontrol edilmesinde ve motor hareketlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Ek olarak spinal kord, duyu bilgilerin vücuttan beyne iletiminden ve etrafımızdaki dünyayı algılamamızı sağlamaktan sorumludur. Beynin karmaşık yapılarıyla karşılaştırıldığında basit gibi görünse de spinal kord, sinir sisteminin hareket etmeyi, hissetmeyi ve çevreyle etkileşimi sağlayan hayati bir bileşendir. Spinal kord kafatasının tabanından birinci bel omuruna kadar uzanır; deriden, eklemlerden ve kaslardan duyu bilgileri alır ve istemli ve refleks hareketler üretir. Dorsal ve ventral boynuzlara bölünmüş sinir hücresi gövdelerini içeren gri maddeden ve inen ve çıkan yollar oluşturan miyelinli aksonların uzunlamasına yollarını içeren beyaz maddeden oluşur. Otuz bir çift spinal sinir, omuriliğin kaslara ve derideki duyu reseptörlerine bağlanmasından sorumludur. Dorsal kökler duyu bilgiyi spinal korda taşıırken, ventral kökler motor komutları spinal kordun dışına taşır.⁴

Medulla

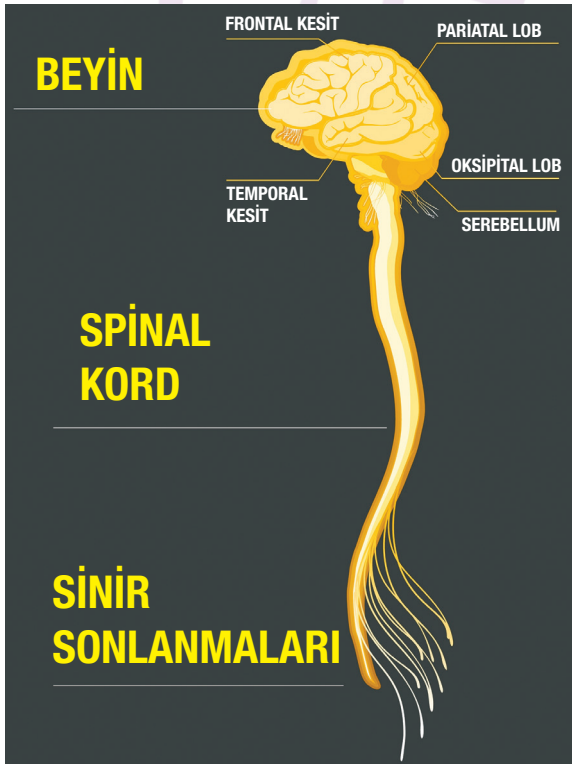
Medulla omuriliğin bir uzantısıdır ve kan basıncını ve solunumu düzenler.⁴

Pons

Pons, medullanın rostralinde yer alan ve beyin sapının ventral yüzeyinden çıkıntı yapan bir yapıdır. Serebral korteks ve serebellum arasında duyu ve motor bilgileri ileten pontin çekirdekleri içerir. Pons'un dorsal kısmı uyku, solunum ve tat alma ile ilgilidir.⁴

Orta beyin

Orta beyin, beyin sapının en küçük kısmıdır ve beyindeki farklı motor sistemlerini birbirine bağlamada çok önemli bir rol oynar. Orta beyindeki bir çekirdek olan substantia nigra, istemli hareketleri kontrol eden bir bölge olan bazal ganglionlara önemli girdi sağlar ve Parkinson Hastalığı'nda rol oynar. Orta beyin; görme, duyma ve göz hareketleriyle ilgili yapıları içerir ve beyindeki farklı motor sistemlerini birbirine bağlamada çok önemli bir rol oynar.⁴



Şekil 5.2 Merkezi sinir sistemi.



Serebellum

Pons'un üzerinde yer alan serebellum, beynin diğer bölümlerine göre daha fazla nöron içerir. Spinal korddan duysal girdileri, serebral korteksten motor bilgileri ve iç kulaktan dengeyle ilgili girdileri alır. Serebellum postürü sürdürmek, baş ve göz hareketlerini koordine etmek ve kas hareketleri ile motor becerilere ince ayar yapmak için çok önemlidir.⁴

Diensefalon

Diensefalonun iki alt bölümü vardır: Talamus ve hipotalamus. Talamus duysal bilgiyi (koku hariç) periferik reseptörlerden serebral hemisferlerdeki duysal işleme bölgelerine iletir. Hipotalamus, talamusun altında yer alır ve hipofiz bezinin hormonal salgılarını kontrol ederek büyüme, yeme, içme ve annelik davranışı gibi homeostazis ve üreme için gerekli davranışları düzenler.⁴

Serebral Hemisferler

Beynin en büyük bölgesi olan serebral hemisferler algı, hareket, hafıza ve duygudan sorumludur. Bunlar serebral korteks, beyaz madde ve üç derin yapıdan oluşur. İki yarıküre korpus kallozum aracılığıyla birbirine bağlanır.⁴

Periferik Sinir Sisteminin Anatomisi ve Fizyolojisi

Periferik sinirler sinir uyarılarının iletilmesine izin vererek bireylerin gövde, baş ve ekstremitelerinin çeşitli postürlerini sürdürürerek dünyayla etkileşimini sağlar. Periferik sinir aksonları, dorsal kök gangliyonlarındaki duysal nöronlar, otonomik ganglionlardaki otonomik nöronlar ve spinal kordun veya beyin sapının ventral boynuzundaki motor nöronlar dahil olmak üzere sinir sisteminin çeşitli bölgelerinden köken alır. Bu uzun uzantıları korumak için aksonlar bir araya toplanır ve birbirlerinden üç bağ dokusu katmanıyla ayrılır: *endonöryum*, *perinöryum* ve *epinöryum*. Bu yalıtım, aksonlar boyunca uyarıların etkili bir şekilde iletilmesine olanak tanır ve aksonları hasarlanmadan korur.⁵

Schwann hücreleri, *endonöryum* içindeki aksonlarla yakından ilişkilidir; burada tek bir

Schwann hücresi, bir internod oluşturmak üzere tek bir miyelinli aksonu sarar. Ranvier düğümleri, miyelinli bir akson boyunca miyelinli Schwann hücreleri arasındaki ayrılma noktalarıdır. Bazal lamina, Schwann hücreleri için destekleyici bir matris sağlar ve sinir liflerinin yapısal bütünlüğünün korunmasına yardımcı olur. Endonöryum içindeki gevşek bağ dokusu, longitudinal yönde tip I ve tip II kollajen fibrilleri, fibroblastlar, mast hücreleri, makrofajlar ve endonöral sıvı gibi çeşitli bileşenleri içerir.⁵

Perinöryum, bir "fasikül" oluşturmak üzere bir akson demetini çevreleyen ve koruyan yoğun bir bağ dokusudur. Yapıya güç ve esneklik sağlamak için farklı yönlerde düzenlenmiş 15'e kadar düz perinöral hücre katmanının yanı sıra kollajen fibriller ve elastik liflerden oluşur. Perinöryum ayrıca fasikül içindeki kan damarları ve aksonlar arasındaki madde alışverişini düzenlemeye de yardımcı olur.⁶ Perinöral difüzyon bariyeri ve kan-sinir bariyeri, endonöryum ile çevre dokular arasındaki madde alışverişini düzenlemek, siniri zararlı ajanlardan korumak ve uygun sinir fonksiyonunu sürdürmek için birlikte çalışır. Perinöryumdaki kollajen ve perinöral hücre katmanları sinire mekanik güç sağlayarak onu sinirin birincil yük taşıyan bileşeni haline getirir.⁷

Epinöryum, sinir fasiküllerini çevreleyen ve bir arada tutan bağ doku tabakasıdır. Kollajen fibrilleri, elastik lifler, fibroblastlar, mast hücreleri ve yağ hücrelerini içerir. Sinirde birden fazla fasikül varsa epinöryum epifasiküler ve interfasiküler katmanlara ayrılabilir.⁸

Otonom Sinir Sisteminin Anatomisi ve Fizyolojisi

Otonom sinir sisteminin (OSS) anatomisi; merkezi kontrol ve geri bildirim alanlarını (hipotalamus ve beyin sapı gibi), duyu reseptörlerini (baroreseptörler ve kemoreseptörler gibi), periferik efektörleri (düz kas, kalp kası ve bezler gibi) ve refleks iletim yolları (sempatik ve parasempatik yollar gibi) içerir. OSS aynı zamanda endokrin sistemle de etkileşime girerek hormonların (adrenalin ve noradrenalin gibi) sempatik tepkide rol oynamasını sağlar.⁹ Serebral kortekste ayrı otonomik fonksiyon

merkezleri olmamasına rağmen, daha yüksek kortikal merkezler otonomik aktiviteyi bilişsel süreçler (dikkat ve karar verme gibi) yoluyla modüle edebilir. Ek olarak, OSS'yi içeren refleksler spinal kord veya beyin sapı seviyesinde başlatılabilir.¹⁰

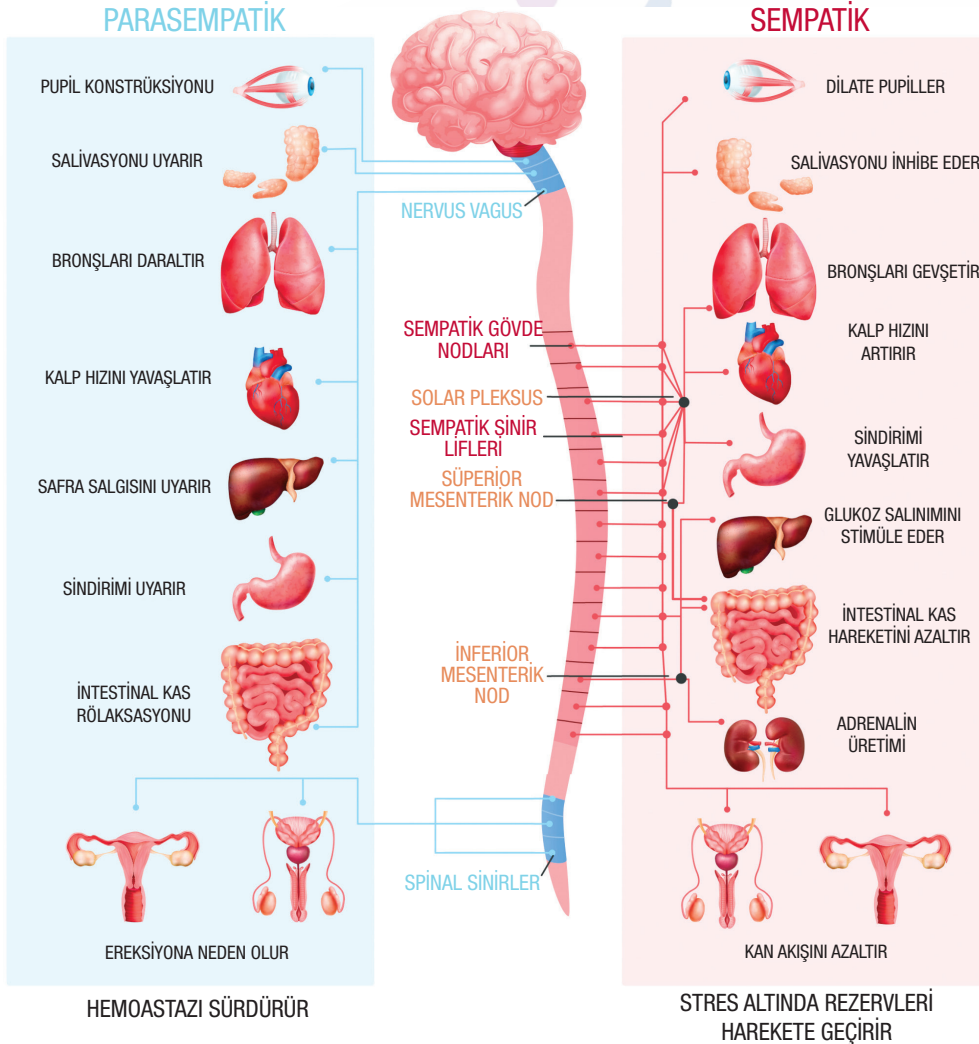
Tehdit veya tehlikeyi temsil eden dış uyaranlar duyu tarafından algılanır ve refleks işleme için beyin sapına gönderilir. Hipotalamus ve limbik ön beyin bu yanıtları işler ve daha yüksek kortikal merkezler, hipotalamusun paraventricüler çekirdeğine inen girdi sağlar. Bu çekirdek daha sonra otonom tepkileri başlatmak için sempatik ve parasempatik çekirdeklere projeksiyon yapar.¹¹

OSS iki sisteme ayrılmıştır: Sempatik sinir sistemi (SSS) ve parasempatik sinir sistemi (PSS).¹² SSS ve PSS, OSS'nin anatomik ve fonksiyonel olarak

bölünmüş bileşenleridir (Şekil 5.3). Torakolomber spinal kord, periferik SSS'yi kontrol ederken, beyin sapı çekirdekleri ve sakral segmentler PSS'yi kontrol eder. SSS yaygın fizyolojik tepkiler üretirken, PSS inervasyonlu organlar üzerinde lokal kontrol uygular. Her iki sistemin de periferik gangliyonları içeren efferent yolları vardır.^{12,13}

Sempatik Sinir Sistemi

SSS, spinal kordun torakolomber segmentlerinden (T1-L3) özellikle intermediolateral gri kolondan kaynaklanan preganglionik liflerden oluşur. Bu miyelinli lifler paravertebral ganglionlara girer ve daha sonra sempatik zincirde yukarı veya aşağı hareket ederek postganglionik sempatik nöronların nöronal hücre gövdeleriyle sinaps yapabilirler.



Şekil 5.3 Periferik otonom sinir sistemi.



SSS'nin miyelinsiz postganglionik lifleri ilgili organları inerve ederek sempatik aktivasyondan kaynaklanan fizyolojik tepkilere izin verir.¹²

Parasempatik Sinir Sistemi

PSS preganglionik lifleri orta beyin, medulla oblongata ve spinal kordun sakral segmentlerinden kaynaklanır. Organları, inerve edilen dokuların yakınında veya doğrudan içinde bulunan gangliyonlar yoluyla inerve ederler. Kranial sinirler II, VII, IX ve X, özellikle vagus siniri (X), parasempatik nöron trafiğinin ana taşıyıcılarıdır. Bu lifler kolonun distal kısmı hariç kalbi, akciğerleri ve karın organlarını etkiler ve S2-S4 sakral segmentler yoluyla rektum ve genitoüriner dokulara inervasyon sağlar.¹³

Sinir Yapısı

Nöronlar, soma adı verilen ve çekirdek, mitokondri ve lizozom gibi organelleri içeren bir hücre gövdesinden oluşur. Nörit adı verilen en az bir dal somadan uzanır; aksonlar sinyalleri somadan uzağa iletir ve dendritler sinyalleri ona doğru iletir. Bir nöronun sert endoplazmik retikulumuna Nissl maddesi denir ve nöritler için membranın sentezlenmesindeki rolü nedeniyle son derece belirgindir.¹⁴

Embriyogenez sırasında notokord, nöroektodermden nöral tüpün oluşumunu indükler, bu da MSS nöronlarını meydana getirir, nöral tüpü çevreleyen nöral tepe hücreleri ise PSS nöronlarına (ganglion hücreleri) ve Schwann hücrelerini meydana getirir. Diğer bazı hücre türlerinin aksine nöronlar yenilenmez, dolayısıyla oluşan herhangi bir nöron kaybı kalıcıdır. Doğumdan sonra sinir sistemi, deneyimlerle şekillenmesini sağlayan plastisite ile karakterizedir. Duyusal uyarılar, bağlantılar, hormonlar ve ilaçlar gibi çevresel faktörler, nöral migrasyon, olgunlaşma ve sinaptogenez gibi gelişimsel süreçleri etkileyebilir.¹⁵

Miyelin, uyarıların iletim hızını arttırmak için çoğu aksonu ve uzun dendritleri kaplayan bir zarıdır. Glia hücreleri tarafından bir nöritin etrafı sıkıca sarılırken "Ranvier düğümleri" adı verilen boşluklar bırakmasıyla yapılır. Miyelin, MSS'de oligodendrositler tarafından yapılırken, PSS'de

Schwann hücreleri tarafından yapılır. Her Schwann hücresi, tek bir aksonun internodu için yalnızca bir miyelin demeti oluşturur.¹⁶

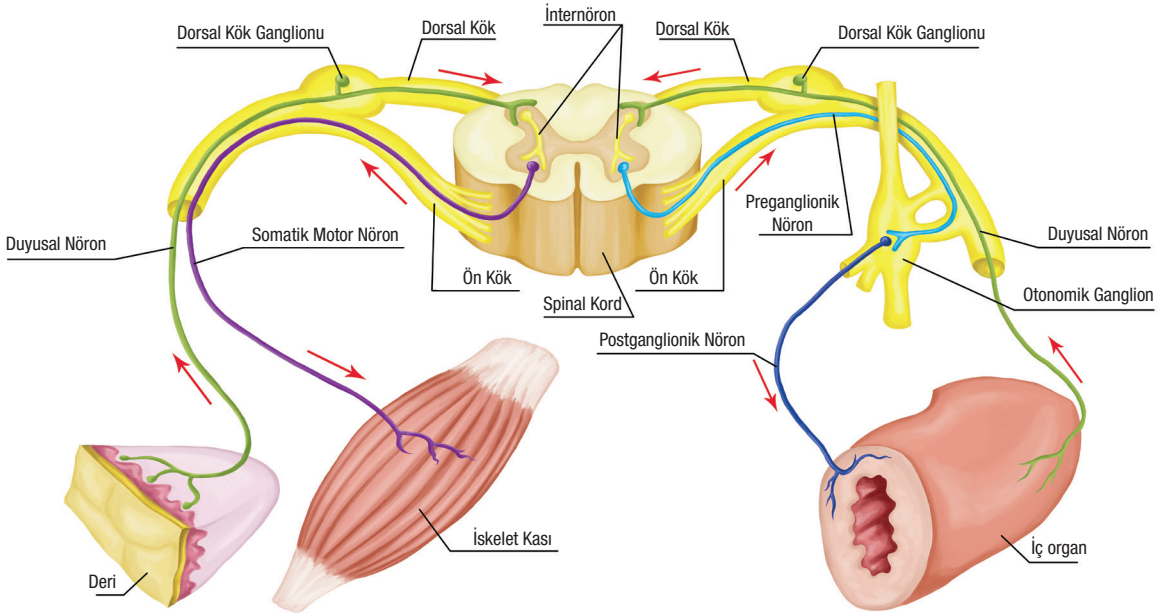
Sinirler, birden fazla nörondan gelen akson demetlerinden oluşur. Her bir akson, "endonöryum" adı verilen koruyucu ve bağ dokusu tabakasıyla çevrilidir. Fasiküller veya akson grupları daha sonra bir araya toplanır ve "perinöryum" tarafından çevrenir. Son olarak sinirin tamamı, sinirin kan damarlarını da çevreleyen "epineurium" ile çevrenir. Endonöryum aksonları yaralanmaya karşı koruyan bir sıvı üretir. Perinöryum ve epinöryum sinir için ek koruma ve destek sağlar.¹⁷

İnervasyon Süreci

Sinirler vücudun her yerinde iletişim kurmak için elektrokimyasal sinyaller gönderir. Üç tür nöron vardır: duyuşal, motor ve ara nöronlar (Şekil 5.4). Duyuşal nöronlar duyuşal uyarıları yorumlar, motor nöronlar kaslara veya bezlere mesajlar gönderir ve ara nöronlar diğer nöronlar arasında sinyaller iletir. MSS'ye bilgi gönderen sinir lifleri afferent, merkezi sinir sisteminden MSS'ye bilgi taşıyan lifler ise efferenttir.^{18,19}

Duyuşal reseptörler, duyuşal nöronlar içindeki, çevredeki değişiklikleri algılayan ve bunları aksiyon potansiyellerine dönüştüren özel yapılardır. Bu reseptörler beş temel duyumuzdan ve vücuttaki diğer işlevlerden sorumludur. Sinir lifleri çapları ve miyelinasyon gibi çeşitli faktörlere göre sınıflandırılır.²⁰

Sinir uyarıları, membran potansiyelindeki kısa değişiklikler olan aksiyon potansiyelleri yoluyla iletir. Nöronlar, sodyum, potasyum ve klorür iyonlarının konsantrasyonları ve elektriksel gradyanları boyunca hücrenin içine ve dışına hareketinin neden olduğu yük farklılığı nedeniyle dinlenme membran potansiyeline sahiptir. Na-K pompası, sodyum ve potasyumu konsantrasyon değişimlerine göre pompalayarak bu potansiyeli aktif olarak korur. Nöron hücre zarı, büyük miktardaki potasyum kanalları nedeniyle potasyuma karşı en geçirgen olanıdır, bu da hücre zarını bağlı potasyum konsantrasyonlarından en çok etkilenen yapı haline getirir.²¹



Şekil 5.4 İnvazyon süreci

Bir nöron uyarıldığında, voltaj kapılı sodyum kanallarının açılması, sodyum iyonlarının hücreye hızlı bir şekilde girmesine neden olur, bu da depolarizasyona ve bir aksiyon potansiyelinin oluşmasına yol açar. Bu elektrik sinyali daha sonra akson boyunca yayılır ve sinapta nörotransmitterlerin salınmasını tetikler. Aksiyon potansiyelleri ya hep ya hiçtir ve oluşması için minimum bir depolarizasyon eşiği gerektirir.²²

Voltaj kapılı iyon kanalları, iyonların hücre zarı boyunca akmasına izin vererek depolarizasyona aracılık eder. Depolarizasyon, membran potansiyelinde hızlı bir artışı tetikleyen pozitif yüklü sodyum iyonlarının akışından kaynaklanır. Daha sonra voltaj kapılı potasyum kanalları açılarak potasyum iyonlarının nöronun dışına akmasına izin verir ve bu da membran potansiyelini tekrar düşürür. İlk olarak sodyum kanalları kapanır, ve bunu potasyum kanal kapanışı takip eder ve kısa bir hiperpolarizasyon dönemi oluşur. Bu kanalların yeniden etkinleştirilemeyecekleri bir refrakter periyodu vardır, bu da gereksiz aksiyon potansiyellerini önler.²¹

Sinir uyarıları, sodyum iyonlarının içeri akışı ve bitişik voltaj kapılı iyon kanallarının açılması yoluyla amplitüdünü kaybetmeden akson boyunca yayılır. Yayılma hızı, sodyum kanallarının konsant-

rasyonuna ve aksonun çapına bağlıdır. Miyelin, kapasitansı azaltarak ve zar ötesi direnci artırarak iletim hızını büyük ölçüde artırır. Miyelinli aksonlar, miyelin içindeki Ranvier düğümleri adı verilen küçük boşluklarda aksiyon potansiyelleri geliştirir ve sıçrayıcı tarzda iletime izin verir. Voltaj kapılı sodyum kanalları Ranvier düğümlerinde çok daha yoğun olup, nöronun enerjisini miyelinli bölümdeki kaynakları boşa harcanması yerine düğümlerdeki kanalları açılmasına odaklanmaya izin verir.^{21,22}

Nöritler, sinaptik iletim yoluyla komşu nöronlara iletilmesi gereken aksiyon potansiyellerinin iletilmesini sağlar. Bu elektriksel veya kimyasal olarak meydana gelebilir. Elektriksel sinapslar bilginin hızlı aktarımına izin verirken, kimyasal sinapslar nörotransmitterlerin presinaptik nöronun sinaptik yarığa salınarak postsinaptik nörona bağlanmasını ve uyarıcı ya da inhibitör reaksiyona neden olmasını içerir.^{21,22}

İnvazyon Sürecinin Değerlendirilmesi

Periferik sinir fonksiyonu klinik olarak *sinir iletim çalışmaları* ve *elektromyogramlar* (EMG) ile test edilebilmektedir. *Sinir iletim çalışmaları*, elektrotların periferik bir sinire yerleştirilmesini ve bir



elektrot tarafından üretilen ve diğeri tarafından kaydedilen elektriksel uyarının kaydedilmesini içerir. Bu test aksiyon potansiyelinin genliği, süresi ve iletim hızı hakkında bilgi sağlayabilir. *F ve H yanıtı* sinirin daha proksimal bölümleri hakkında bilgi sağlayabilir. *Sinir iletim çalışmaları* nöropatileri, demiyelinizan durumları ve radikülopatileri teşhis etmek için kullanılır.²³

Bir iğne EMG'si, iğne elektrotlarının doğrudan bir kasa yerleştirilmesini ve hasta kas kasılırken elektriksel aktivitenin kaydedilmesini içerir. Bu test, kas hastalıklarının ve kas distrofisi, miyastenia gravis ve amiotrofik lateral sklerozda motor nöron kaybı gibi motor nöron ünitesini ve nöromusküler kavşağı etkileyen durumların teşhisine yardımcı olur. Sinir iletim çalışmaları ve elektromiyogramlar klinik uygulamada sıklıkla birlikte yapılmaktadır.²⁴

Sağlıklı Sinir İnervasyonunun Önemi

Sinir fizyolojisini anlamak yalnızca nörolojik durumların teşhis ve tedavisi için değil, aynı zamanda sağlıklı sinir inervasyonunun öneminin anlaşılması açısından da çok önemlidir. Sinirler, sinyallerin vücut boyunca iletilmesinden sorumludur; hareket, duyum ve otonom kontrol gibi çeşitli işlevleri yerine getirmemizi sağlar. Sağlıklı sinir fonksiyonu, uygun vücut fonksiyonunu korurken kritik öneme sahiptir ve kas-iskelet sistemi, duysal ve otonomik sistemler dahil olmak üzere bir dizi sistemi etkileyebilir. Sinirler hasar gördüğünde ağrı, uyuşukluk, karıncalanma, kas güçsüzlüğü ve fonksiyon kaybı gibi çeşitli sorunlara yol açabilir. Örneğin, kasları inerve eden sinirlerin hasar görmesi atrofiye ve güçsüzlüğe yol açabilirken, duyu sinirlerinin hasar görmesi duyu kaybına ve nöropatik ağrıya yol açabilir. Periferik nöropati aksonal ve demiyelinizan nöropatiler olarak sınıflandırılır. Aksonal nöropati, distal aksonal kayıpla karakterize edilir ve ağırlıklı olarak küçük lifleri etkiler; demiyelinizan nöropati ise miyelin kılıfı hasarını içerir ve daha büyük ve daha proksimal sinirleri etkiler. Sinir iletim çalışmaları, sinir aksiyon potansiyeli amplitüdünün kaybını gösteren aksonal nöropati ve sinir iletim hızlarında erken bir azalma gösteren demiyelinizi-

zan nöropati ile ikisi arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabilir. Sinir uyarılarının fizyolojisini anlamak, bu çalışmaları yorumlamak, teşhis koymak ve nörolojik rahatsızlıkları etkili bir şekilde tedavi etmek için gereklidir. Ayrıca sinir hasarı otonomik sistemi etkileyerek ortostatik hipotansiyon, idrar ve gaita inkontinansı ve cinsel işlev bozukluğu gibi sorunlara yol açabilir. Bu nedenle sağlıklı sinir inervasyonunu sürdürmek genel sağlık ve refah için çok önemlidir. Bu, sağlıklı beslenmeyi sürdürmek, düzenli egzersiz yapmak, diyabet gibi kronik rahatsızlıkları yönetmek ve sinirlere zarar verebilecek çevresel toksinlerden kaçınmak gibi bir dizi önlemlerle başarılabilir.¹

Kaynaklar

1. Ashley K, Lui F. (2023), Physiology, nerve. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 31869116.
2. Raichle ME. Two views of brain function. Trends Cogn Sci. 2010;14(4):180-90. doi:10.1016/j.tics.2010.01.008.
3. Bishop GH. Natural history of the nerve impulse. Physiol Rev. 1956;36(3):376-99. doi:10.1152/physrev.1956.36.3.376.
4. Amaral, DG. The anatomical organization of the central nervous system. Principles of neural science. 2000;4(17):317-36.
5. Thomas PK. The connective tissue of peripheral nerve: An electron microscope study. J Anat. 1963;97(Pt 1):35-44. PMID:13981107.
6. Gamble HJ, Eames RA. An electron microscope study of the connective tissues of the human peripheral nerve. J Anat. 1964;98(Pt 4):655-63. PMID:14229996.
7. Rechthand E, Rapoport SI. Regulation of the microenvironment of peripheral nerve: Role of the blood-nerve barrier. Prog Neurobiol. 1987;28(4):303-43. doi:10.1016/0301-0082(87)90006-2.
8. Stolinski C. Structure and composition of the outer connective tissue sheaths of peripheral nerve. J Anat. 1995;186(Pt 1):123-30. PMID:7649808.
9. Glick DB. (2011), The autonomic nervous system. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, et al, eds. Miller's Anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Elsevier.
10. Hainsworth R. Pathophysiology of syncope. Clin Auton Res. 2004;14(Suppl 1):18-24. doi:10.1007/s10286-004-1004-2.
11. Goldstein DS. Adrenal responses to stress. Cell Mol Neurobiol. 2010;30(8):1433-40. doi:10.1007/s10571-010-9606-9.
12. Johnson JO. (2019), Autonomic nervous system: Physiology. In Pharmacology and physiology for anesthesia. 2nd ed. Elsevier. ISBN:9780323568869.
13. Guyton AC, Hall JE. (1986), Textbook of medical physiology. Philadelphia: Saunders. ISBN:0-7216-0240-1
14. Ludwig PE, Reddy V, Varacallo M. (2022), Neuroanatomy, neurons. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID:28723006.
15. Preuss CV, Kalava A, King KC. (2021), Prescription of controlled substances: Benefits and risks. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID:30726003.
16. Kuhn S, Gritti L, Crooks D, Dombrowski Y. Oligodendrocytes in development, myelin generation and beyond. Cells. 2019;8(11):1424. doi:10.3390/cells8111424.

17. Banin VV, Gasyimov EK. Distribution of proteins in neural membranes as a factor of reabsorption of endoneural (interstitial) fluid. *Arkh Anat Gistol Embriol.* 1990;99(9):47-54. PMID:2275614.
18. Kolb B, Gibb R. Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;20(4):265-76. PMID: 22114608.
19. Kumar P, Prabhakar NR. Peripheral chemoreceptors: Function and plasticity of the carotid body. *Compr Physiol.* 2012;2(1):141-219. doi:10.1002/cphy.c100069.
20. Wu C, Du YW, Huang L, Ben-Shoshan Galezcki Y, Dagan-Wiener, Naim M, et al. Biomimetic sensors for the senses: Towards better understanding of taste and odor sensation. *Sensors (Basel).* 2017;17(12):2881. doi:10.3390/s17122881.
21. Korrell KV, Disser J, Parley K, Vadisiute A, Requena-Komuro MC, Fodder H, et al. A. Differential effect on myelination through abolition of activity-dependent synaptic vesicle release or reduction of overall electrical activity of selected cortical projections in the mouse. *J Anat.* 2019;235(3):452-67. doi:10.1111/joa.12974.
22. Preuss CV, Kalava A, King KC. (2023), Prescription of controlled substances: Benefits and risks. Treasure Island (FL); StatPearls Publishing. PMID:30726003.
23. Herrmann DN. Noninvasive and minimally invasive detection and monitoring of peripheral neuropathies. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(12):1807-16. doi:10.1586/14737175.8.12.1807.
24. Farina D, Fosci M, Merletti R. Motor unit recruitment strategies investigated by surface EMG variables. *J Appl Physiol (1985).* 2002;92(1):235-47. doi:10.1152/jappl.2002.92.1.235.





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

Bölüm

6

1



Sinir Patofizyolojisi

ÇEVİRİ YAZARI: YASEMİN KARAASLAN • BÖLÜM YAZARI: LIGIA RUSU • OANA BIANCA BUDENACA BABOLEA

Sinir Hasarına Genel Bakış

Sinir, elektriksel uyarı biçiminde bilgi veya komutları iletir. Elektriksel uyarı, periferik sensörlerden beyne ve merkezi sinir sisteminden (MSS) perifere olmak üzere her iki yönde uzanır. Beyinden çevreye verilen komut çoğunlukla kas kontrolüyle temsil edilir. Vücut ancak sinirler yoluyla hareket edebilir.¹

Periferik sinir yaralanması veya periferik nöropatinin ana semptomları arasında cilt bölgesinin anestezisi (hassasiyet eksikliği), uyuşukluk, karıncalanma ve parestezi yer alır. Bazı durumlarda hastalar yanma hissi ile birlikte ağrıdan şikayetçi olurlar. Belirtiler kas kütesinin “erimesi” veya hacminin azalması ile yansıtılır. Etkilenen segmentin anormal pozisyonu ve spesifik hareketlerin yapılamaması da sinir hasarının spesifik belirtileridir.¹

Sinir Hasarına Ne Sebep Olur?

Hasar görmüş bir sinir artık işlevini yerine getiremez. Alarm veren belirtiler ve semptomlar bu şekilde ortaya çıkar. Sinir yaralanması çeşitli tiplere ayrılabilir:¹

- Kesi: Bir sinir kesildiğinde meydana gelir.
- Ezilme veya gerilme: Travma, darbe veya kuvvetli ezilmelerle oluşur.
- Kompresyon: Bir bölgeyi çevreleyen dokular nedeniyle baskı oluşturur.

Nöropati, beyin ve spinal kord dışındaki sinirleri (periferik sinirler) etkileyen bir grup hastalıktır.

Mononöropati, yalnızca bir sinir veya sinir grubunun hasar gördüğü durumu tanımlar. Bu hastalık, vücudun bu sinir veya sinir grubuyla ilişkili bölümünü olumsuz etkileyerek, vücudun bu bölümünde duyu, hareket veya fonksiyon kaybına neden olur. Mononöropati vücudun herhangi bir bölümünü etkileyebilir.²

Nöropati Türleri

Nöropatinin iki türü vardır. Semptomlar yavaş yavaş geliştiğinde buna “kronik nöropati” denir. Belirtiler aniden ortaya çıktığında buna “akut nöropati” denir.²

Nöropati kalıtsal olabilir. “Kalıtsal nöropatinin” en yaygın biçimi, kolları ve bacakları etkileyen bir grup motor ve duyu nöropatisinin görüldüğü Charcot-Marie-Tooth hastalığıdır. “Edinilmiş nöropati” çok daha yaygındır ve genellikle bir hastalık veya yaralanmadan kaynaklanır. Diabetes Mellitus’un neden olduğu sinir hasarına “diyabetik nöropati” denir. Nedeni bilinmediğinde buna “idiyopatik nöropati” denir.

Mononöropati vücudun herhangi bir yerinde meydana gelebilir. Yüzden fazla periferik nöropati türü vardır. En yaygın olanlardan bazıları şunlardır:²

- Aksiller sinirin disfonksiyonu
- Radial sinirin disfonksiyonu
- Ulnar sinirin disfonksiyonu
- Siyatik sinirin disfonksiyonu
- Ortak Peroneal sinirin disfonksiyonu
- Karpal tünel sendromu

- Kranial mononöropati
- Femoral nöropati
- Torasik/lumbar radikülopati

Travma, mononöropatilerin en sık nedenidir. Şiddetli kas aktivitesi veya bir eklemün zorla aşırı gerilmesinin yanı sıra tekrarlayan küçük travmalar (örneğin, küçük aletlerin güçlü bir şekilde kavranması, aşırı titreşim) fokal nöropatiye neden olabilir. Uzun süreli egzersiz ve kemik çıkıntıları üzerindeki sürekli baskı, özellikle zayıf kişilerde genellikle yüzeysel sinirleri (örn. Ulnar, Radial ve Peroneal) etkileyen basınç nöropatilerine neden olabilir.³

Sinirlerin dar kanallar içerisinde sıkışması "tuzak nöropatilerin" (örn. Karpal Tünel Sendromu) ortaya çıkmasına neden olur. Sinirin bir tümör tarafından sıkıştırılması, hiperostozis veya uzamış gergin postürler (örneğin bahçe işleri) kompresyon paralizisine neden olabilir. Sinir hemorajisi, soğuğa veya radyasyona maruz kalma veya doğrudan tümör invazyonu da nöropatinin nedenleri olabilir.³

Multipl mononöropati (nöritis multipleks) genellikle konnektif doku hastalığı (örn. Poliarteritis Nodosa, Sistemik Lupus Eritematozus, Sjogren Sendromu, Romatoid Artrit), Sarkoidoz, metabolik hastalık (örn. Diabetes Mellitus, Amiloidoz) veya sinir hastalığına [örn. Lyme Hastalığı, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu, Cüzam, Herpes, Guillain-Barré Sendromu] sekonder olarak gelişir. Diğer nedenler şunlardır:²

- E, B1, B6, B9, B12 ve Niasin vitaminlerinin düşük seviyesi
- Kemoterapi dahil bazı ilaçlar
- Endüstriyel kimyasallara, solventlere ve cıva ve kurşun gibi ağır metallerle maruz kalma
- Alkolizm.

Sinir Hasarı Türleri

Periferik sinir yaralanmaları; kompresyon, traksiyon, direkt yaralanma gibi mekanik hasarlar veya metabolik hastalıklar, elektrik akımı, radyasyon veya zehirlenme gibi diğer durumlarda meydana gelebilir. Sinir hasarına sekonder olarak sinir iletim kapasitesi tamamen veya kısmen kaybolur, dolayısıyla inerve edilen periferik organlarla iletişim kaybolur. Bu lezyonlar ilk olarak 1943'te H.J. Seddon

tarafından tanımlanmış ve üç kategoriye ayrılmıştır: Nörapraksi, aksonotmezis ve nörotmezis.^{3,4}

Nörapraksi

En az şiddetli sinir hasarıdır ve fokal sinir iletim bloğu ile karakterizedir. Yaralanma tam olarak miyelin kılıfı seviyesinde yer alır, akson tümüyle bütünlüğünü korur, böylece aksiyon potansiyelinin sinir lifleri boyunca iletilmesinde bir aksaklık olur. Bu tür yaralanmaların prognozu çok iyidir; tam ve spontan rejenerasyon 2 veya 3 hafta sonra başlar ve yaklaşık 6 hafta sürer. Bu arada, yaralanmadan birkaç saat sonra rejenerasyonun gerçekleştiği durumlar da vardır.^{3,4}

Nörapraksidede, motor paralizi, inervasyon bölgesindeki kas liflerinin elektrik stimülasyonuna normal yanıt vermesi, subjektif olarak ifade edilen hassasiyette değişiklik (yanma hissi, karıncalanma ve uyuşukluk) ve duyu kaybı (termal, dokunma ve ağrı duyarlılığı açısından minimum düzeydedir; postural ve titreşim duyarlılığının kaybı çok daha önemlidir) görülür.

Bu tip yaralanma dissosiyatif bir yaralanmadır çünkü ağırlıklı olarak motor ve propriyoseptif lif hasarı ile karakterizedir. Nörapraksi tipi lezyonlar küçük travmalardan sonra ortaya çıkar ve bu da değişken sayıda fonksiyonel sinir lifinin korunmasına olanak tanır. Bu tür yaralanmalar, sinir liflerine ek baskı uygulayan doğal olmayan bir uyku pozisyonunun uzun süre sürdürülmesinin bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir.^{1,2}

Aksonotmezis

Bu tip yaralanma miyelin kılıfının ve aksonun hasarını içerir. Morfolojik ve fonksiyonel açıdan bakıldığında bu yapıları kaplayan konnektif doku sağlam kalır. Bu tip yaralanma, bir doku kütlesi boyunca sinir yolunun sürekliliğinin korunmasıyla karakterize edilir. Bu lezyonlu özelliklere ikincil olarak spontan rejenerasyon süreçleri mevcuttur.^{1,2}

Korunmuş yapısal devamlılık, bu tür yaralanmaları takip eden Wallerian Dejenerasyonun tetikleyicisidir. Rejenerasyonun başarısı çevredeki yapılara, sırasıyla endonöryum ve perinöryumdaki hasarın derecesine bağlıdır. Sinir kılıflarının bütünlüğünün korunması, yeni yolun orijinal yol ile tamamen ör-



tüşmesi için yenilenme sürecini yönlendirme rolünü oynar. Destekleyici yapıların sağlam olması koşuluyla sinir rejenerasyonu için gereken süre birkaç hafta ile birkaç ay arasında değişir. Böyle bir yaralanmanın örneği, Radial sinir paralizisi ile komplike olabilen ve tam sinir fonksiyonunun düzeldiği humerus kırığında meydana gelir. Çoğu zaman, aksonotmezis gibi sinir yaralanmaları kemik parçalarının doğrudan sinir yoluna baskı uyguladığı tam bir kırığa sekonder olarak ortaya çıkar.^{1,2}

Nörotmezis

Bu tür yaralanma, sinir hasarının en ciddi türü olup, sinir yapısının, hem miyelin kılıfının hem de aksonun çevredeki yapılarla, yani bağ dokusuyla birlikte tamamen tahrip olmasıyla tanımlanır. Dış destek yapıları sağlam kalabilse ve makroskopik olarak sinir lifleri sağlam görünse de, etki, sinir liflerinin anatomik bozulmasıyla aynıdır. Seddon, bu tür yaralanmaları, bıçak darbesi durumunda olduğu gibi sinir yolunun mekanik olarak kesintiye uğramasına veya spontan rejenerasyonun mümkün olmadığı yara dokusu oluşumuna sekonder olarak sinir yapısının tamamen bozulmasına ikincil olarak tanımlamıştır.^{1,2}

Rejenerasyonun imkansızlığı nedeniyle bu tür yaralanmalar, sinir yapısının bütünlüğünü yeniden sağlamak için her zaman cerrahi tedavi gerektirir. Sinir yollarının bütünlüğünün yeniden sağlanmasıyla yenilenme belirtileri ortaya çıkar ancak yeniden yapılanma sürecinin kalitesi hiçbir zaman mükemmel olmaz. Fonksiyonel açıdan bakıldığında, sinir lifleri kesit noktasının distalinde fonksiyonlarını kaybederler, böylece motor paraliyi meydana gelir ve inerve edilen kas grupları giderek dejenere olur ve atrofiye uğrar.^{1,2}

Sinir Kompozisyonu

Sinir, sinir liflerinden oluşan silindirik bir bağlıdır. Sinirler, sinir ganglionları ile birlikte, beyin ve spinal korddan oluşan merkezi sinir sisteminin aksine, periferik sinir sistemini oluşturur.^{1,2}

- Yapı: Sinirler, kendileri de sinir hücrelerinin (nöronlar) uzantıları (aksonlar veya dendritler) olan paralel sinir liflerinden oluşur. Sinir lifle-

rine ek olarak sinirler arasında belirli liflerin etrafında bir kılıf (miyelin) oluşturan Schwann hücreleri de bulunur. Sinir setindeki (epineurium) lif demetlerini (perinörium) koruyucu bir doku (konnektif dokusu) çevreler.

- Fonksiyon: Bir sinirde iki tip lif bir arada bulunur. Bilgiyi organ ve dokulara taşıyan efferent lifler ve bilgiyi merkezi sinir sistemine taşıyan afferent liflerdir.
- Lifler arasında ayrıca iskelet kaslarını, deriyi, eklemleri inerve eden somatik lifler (ilişkisel yaşamın sinir sistemine ait, bilinçli) vardır. Vejetatif lifler (otonom sinir sistemine ait), iç organların ve bezlerin duvarlarını ve kaslarını inerve eder. Merkezi sinir sisteminin ilişkili oldukları kısma bağlı olarak, spinal sinirler (spinal korda bağlı) ve kranial sinirler (beyne bağlı) ayırt edilir.^{1,2}

Patoloji: Sinirler çeşitli durumlarda hasar görebilir:

- Nörit (inflamatuvar, toksik veya bulaşıcı dokunma)
- Kompresyon (el bileğindeki karpal tünelde Median sinirin)
- Tümör (nöroma, nörinoma)
- Travma (çoğunlukla kesici bir silahla veya kurşunla kesilerek).

Yaşlanma Sırasında Sinir Hasarı

Yaşlanma, zaman içinde meydana gelen fiziksel değişikliklerin normal bir sürecidir. İnsan sürece çok fazla dikkat etmeden pasif olarak veya bilinçli olarak belirli seçimler yaparak, bedenine ve zihnine büyük özen göstererek aktif olarak yaşlanabilir. Kronik hastalıkları olan, engelli veya kendini yorgun hisseden kişiler için sağlıklı önlemlerin alınmasının fiziksel ve mental sağlık üzerinde büyük etkisi olabilir. Sağlıklı bir yaşam tarzını benimsemek ne zaman olursa olsun yaşam kalitesini artırır ve yaşam beklentisini uzatabilir. Yaşlanmanın normal belirtileri genellikle herkes için aynıdır, ancak belirli bir yaşta ortaya çıkmaları şart değildir. Vücudun yaşlandıkça kendi hızında bazı değişik-

liklere uğraması beklenir. Vücudun yaşlanma şekli kısmen belirli genetik (kalıtsal) faktörlere bağlıdır. Ancak yaşam tarzı seçiminin yaşlanma süreci üzerinde daha güçlü bir etkisi vardır.^{1,2}

Yaşamın üçüncü dekadından itibaren beyin ağırlığı, sinir ağının uzunluğu ve beyin kan akışı azalmaya başlar. Ancak beyin, sinir uçlarında yeni sinapslar oluşturarak yeni koşullara uyum sağlamayı başarır. Bellekteki değişiklikler yaşlanma sürecinin normal bir parçasıdır; daha yeni bazı olaylar unutulur ve isimleri ve ayrıntıları hatırlamak daha zordur. Düzenli sosyal aktiviteler, zihinsel egzersizler (bulmaca ve okuma gibi) ve beyne giden kan ve oksijen akışını artıran fiziksel aktiviteler yoluyla beyin aktif tutulabilir.

Sinir Atrofisi Ölçümleri

Beyin dokusunun atrofisi, sinir hücrelerinin ve nöronlar arası bağlantıların sayısındaki ilerleyici bir azalmayı temsil eder; bu zamanla beyin hacminin kaybına (beynin küçülmesine) ve bilişsel işlevlerde azalmaya yol açar. Beynin ilerleyici dejenerasyonu fizyolojik olarak yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan bir süreçtir, ancak aynı zamanda aşağıdakilerle temsil edilen belirli patolojilerin evriminde de karşılaşılabılır:⁴

- Nörodejeneratif hastalıklar: Alzheimer Hastalığı (ciddi hipokampal atrofi), Pick Hastalığı (frontotemporal demans), Parkinson Hastalığı, Huntington Hastalığı
- Kranioserebral travma (Kafa travması)
- İnme (iskemik veya hemorajik)
- Serebral enfeksiyonlar (ensefalit, nörosifiliz, HIV)
- Kronik inflamatuvar hastalıklar (Multiple Skleroz)
- Lökodistrofi (beyaz maddeyi etkileyen) dahil kalıtsal metabolik hastalıklar
- Mitokondriyal ensefalomiyopatiler

Serebral atrofisinin tedavisi, atrofi sürecini yavaşlatmak ve ilişkili semptomları yönetmek için her bir vakaya bağlı olarak bireyselleştirilir. Serebral atrofi için ilaç dışı tedavi seçenekleri arasında fizik tedavi, konuşma terapisi ve psikolojik danışmanlık yer alır. Serebral atrofiye neden olan beyin enfek-

siyonlarında antibiyotikler (bakteriyel enfeksiyonlar) ve antiviraller (viral enfeksiyonlar) başarıyla kullanılmaktadır. Akut sinir dokusu iskemisinden sonra ortaya çıkan serebral atrofi, etiyolojik olarak tedavi edilir ve antikoagülan ve antitrombosit ilaçlara ek olarak, doymuş yağ oranı düşük bir diyetin benimsenmesi ve düzenli fiziksel egzersiz ile yaşam tarzı değişikliklerini içerebilir.⁴

Teşhis ve Testler

Öykü ve nörolojik muayene, nöromüsküler bozuklukların tanısında spesifik tanı testlerine yol açan temel unsurlardır. Nöropatiler ve radikülopatiler genellikle lokal travmadan kaynaklanır ve bu nedenle kan testleri endike değildir ancak dışlanmaz. Dolayısıyla, nöropatilerin tam ve doğru tanısı aşağıdaki gibi kontrolleri içerebilir:⁴

- Kan testleri daha az sıklıkla kullanılır ve hastada sinir rahatsızlığına neden olabilecek veya hastayı risk altına sokabilecek belirli sistemik hastalıkları tanımlamayı amaçlamaktadır.
- Genetik testler yalnızca ailede nöropati öyküsü varsa gereklidir.
- Elektrodiagnostik testler tam bir elektrodiagnostik değerlendirmeye izin verir ve sinir iletim çalışması ve iğne elektromiyografisi gibi iki tamamlayıcı testi içerir.
- Servikal, torasik veya lomber manyetik rezonans görüntüleme (MRI), sinir köklerini ve hatta kök anomalilerini tanımlayabilir, poliradikülopatili hastalarda hipertrofiyi veya kontrast tutulumu ortaya çıkarabilir. Brakiyal veya lumbosakral pleksus MRI incelemesi neoplastik veya enfeksiyöz infiltrasyonu veya yapısal hasarı ortaya çıkarabilir.
- Sinir biyopsisi, genellikle duyu siniri olan bir sinir parçasının incelenmesini içerir.
- Deri biyopsisi sinir uçlarının değerlendirilmesine olanak tanır ve küçük lif nöropatilerinin tanısını koymak için standart bir kontrol türüdür.
- Otonom fonksiyon testi.

Yönetim ve Tedavi

Nöropatilerin değerlendirilmesinde öncelikli amaç etiyolojinin belirlenmesi ve mümkünse nöropati-



nin altında yatan nedenin tedavi edilmesidir. Ancak nöropatinin tedavi edilebilir bir nedeni olsa bile (Diabetes Mellitus, B12 vitamini eksikliği, toksinlere maruz kalma gibi) tedavi, nöropatik semptomların ilerlemesini engellemeyi amaçlamaktadır. Tedavinin başlangıcında veya toksik ajanın uzaklaştırılması sırasında mevcut olan semptomlar iyileşebilir, hatta bazen tedavi edilebilir. Ancak çoğu hastada nöropatinin iyileşmesi oldukça zordur ve tedavi öncesi nörojenik hasar nedeniyle semptomlar devam etmektedir. Periferik nöropati durumunda tedavi ilaç tedavisinin yanı sıra elektrik stimülasyonu ve fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımlarını da içerir.^{5,6}

Nöropati ile ilişkili durumun etiyolojik tedavisi:^{5,6}

- Semptomların tedavisi: Ağrılı polinöropati tedavisinde ilk adım, ağrının şiddetini ölçmek ve tedavi hedefini belirlemektir.
- Sinir hasarının tedavisi: Her yaralanma türü özel tedaviden yararlanır. Kompresyon durumunda geri dönüşü olmayan ve ilerleyici bir durumla karşı karşıya gelinir, yani periferik kompresyon nöropatisi bir kez tetiklendiğinde zamanla ilerler. Etkilenen kısım nörografi ile tedavi edilir. Bu, mikrocerrahi bir teknikle sinir rekonstrüksiyonunu içerir. Mikrocerrahi hem cerrahın aşırı uzmanlaşmasını hem de özel bir ekipman gerektirir. Nörografi mikroskop veya büyüteç altında gerçekleştirilir.^{7,8}
- Farmakolojik tedavi: Ağrılı periferik nöropati semptomlarını hafifletmek için kullanılan ilaçlar arasında steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar, antidepresanlar, antikonvülsanlar, opioidler (opioid içeren ilaçlar bağımlılığa ve bağımlılığa yol açar - genellikle diğer tedaviler başarısız olduğunda reçete edilir), topikal tedaviler (kremler) yer alır.⁹
- Nöropatik ağrının farmakolojik olmayan tedavisi:
 - Fiziksel aktivite: Diğer sağlık parametrelerinin iyileştirilmesi de dahil olmak üzere fiziksel aktivitenin birçok faydası nedeniyle, ağrılı polinöropatisi olan tüm hastalarda fiziksel aktivite teşvik edilmelidir. Uzmanlar günde 30 dakika orta düzeyde fiziksel aktivite önermektedir.

- Spinal kord stimülasyonu: Omurilik stimülasyonunun temeli, epidural boşluğa yerleştirilen bir elektrot yoluyla sinir köklerinin ve spinal kolonun elektriksel olarak uyarılmasının bir kapı görevi görecektir ve ablasyon olmadan ağrı algısını bloke edecek olmasıdır.
- Akupunktur: Periferik nöropatinin tedavisinde kayropratik masaj ve yoganın yanı sıra akupunktur da önerilmektedir.
- Diyabetik ve prediyabetik nöropatinin tedavisi: Hiperglisemi, hiperlipidemi, hipertansiyon, obezite ve sigara kullanımı gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin tedavisi, semptomların tedavisi ve komplikasyonların önlenmesi temel amaçtır.^{7,8}
- Tuzak nöropatilerin tedavisi:
 - Median sinir - sinirin dekompresyonuyla birlikte karpal ligamentin cerrahi diseksiyonu tedavi edicidir, ancak yalnızca şiddetli ve uzun süreli vakalarda gereklidir.
 - Fleksiyonu limitlemek için eli atellerle immobilize etmek gerekir.

Kaynaklar

1. Eid, S, Sas, KM, Abcouwer, SF, Feldman EL, Gardner TW, Pennathur S, et al. New insights into the of diabetic complications: Role of lipids and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2019;62(9):1539-49. doi:10.1007/s00125-019-4959-1.
2. Feldman, EL, Callaghan, BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennet DE, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):41. doi:10.1038/s41572-019-0092-1.
3. Stino, AM, Smith, AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig*. 2017;8(5):646-55. doi:10.1111/jdi.12650.
4. Rajagopalan, V, Pioro, EP. Unbiased MRI analyses identify micropathologic differences between upper motor neuron-predominant ALS phenotypes. *Front Neurosci*. 2019;13:704. doi:10.3389/fnins.2019.00704.
5. Peltier AC, Wood D. Management of Neuropathic Pain in Polyneuropathy. *Continuum*. 2020;26(5):1299-322. doi:10.1212/CON.0000000000000928.
6. Pop-Busui R, Boulton, AJM, Feldman EL, Bril, V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54. doi:10.2337/dc16-2042.
7. Zeng L, Alongkronrusmee D, van Rijn RM. An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US. *J Pain Res*. 2017;10:219-28. doi:10.2147/JPR.S125987.
8. American Stroke Association. Stroke. Accessed: <https://www.stroke.org/en/about-stroke/effects-of-stroke/physical-effects-of-stroke/physical-impact/spasticity>
9. Saebo. How to Treat Spasticity After Stroke. Accessed: <https://www.saebo.com/blog/treat-spasticity-stroke/>.



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

Bölüm

7

1



Dejenere Sinir Fizyolojisi

ÇEVİRİ VE BÖLÜM YAZARLARI: MEHMET DURAY • GÖKHAN BAYRAK

Dejenere Sinirdeki Hüresel ve Moleküler Değişiklikler

Periferik bir sinirin travmatik yaralanmasını takiben, periferik ve merkezi sinir sistemlerinde bir dizi moleküler ve fonksiyonel değişiklik meydana gelir. Bu değişiklikler periferik sinir hasarının aksonal bölgesinde, dorsal kök ganglionundaki nöronal hücre gövdesinde, medulla spinalisteki dorsal boy-nuzun presinaptik terminallerinde ve postsinaptik ortamında ve dorsal kolon çekirdekleri, talamus ve korteksi içeren supraspinal bölgelerde görülür. Periferik moleküler ve fonksiyonel değişiklikler Wallerian Dejenerasyonu tarafından indüklenir.¹ Işık mikroskopuyla yapılan incelemelerde, aksonal parçalanmanın periferik sinir yaralanmasından yaklaşık 44-46 saat sonra başladığı tespit edilmiştir.² Anterograd aksonal parçalanma, sinir yaralanmasından sonra 10 ile 24 mm/saat arasında değişen oranlarda ortaya çıkar.¹ Periferik sinirlerde meydana gelen aksonal dejenerasyonun vücut-taki diğer doku tiplerine kıyasla en önemli farkı, distal aksonal segmentteki Wallerian Dejenerasyonu'nun travma bölgesinin proksimaline doğru devam etmesidir.³

Moleküler mekanizmalar ve meydana gelen değişiklikler incelendiğinde, lezyon bölgesindeki yaralanma ile sinirin distal segmenti boyunca aksonların parçalanması arasındaki bağlantı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.¹ Bununla birlikte, bazı enzimatik aktivitelerin [nikotinamid mononükleotid adenil transferaz 1 (Nmnat1)] nöronal hücre gövdelerinde üretilen ve sinir hasarını taki-

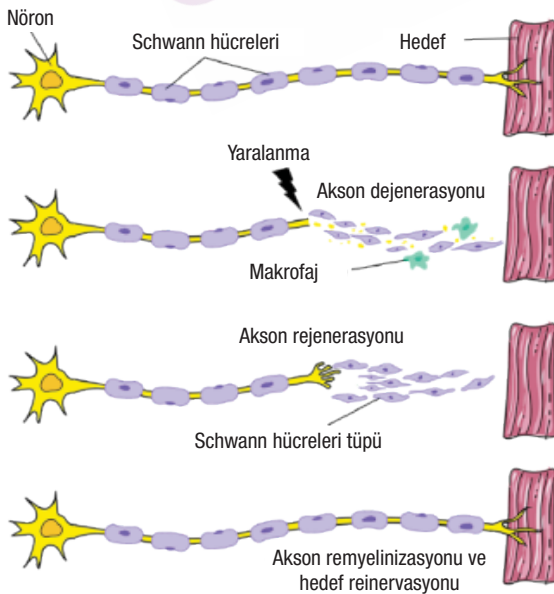
ben anterograd olarak taşınan Nmnat izoformlarının kendini yok etme mekanizmasını inhibe ederek aksonları koruduğu bilinmektedir.⁴ Başka bir deyişle, sinir hasarından sonra Nmnat1 enziminin aktivasyonu veya deaktivasyonu aksonal nöroproteksiyona veya aksonal yıkıma yol açar.¹ Bu nedenle, bu tür hüresel değişiklikler aksonal parçalanma ve ardından Schwann hücrelerinin fenotipi üzerinde nöral/aksonal kontrol kaybı nedeniyle ortaya çıkabilir. Bununla birlikte aksonal miyelinin parçalanmasına neden olan moleküler mekanizma tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır, ancak sinir hasarından yaklaşık 1 saat sonra Schwann hücrelerinde Erb2 reseptörünün aktivasyonunda hızlı bir artış olduğu tespit edilmiştir.⁵

Bir periferik sinir yaralanmasını takiben yetersiz iyileşme ve rejenerasyon, çeşitli hüresel ve metabolik aktivitelerden kaynaklanabilir. Miyofibroblastlar gibi moleküler yapılar, sinir yaralanması sonrası insanlarda ağırlı nöroma varlığı ile yakından ilişkilidir.¹ Sinir uçlarının parçalanması yerine uygun şekilde ayrılması, ağırlı nöroma oluşumunu tetikleyen faktörlerin baskılanması açısından olumlu etkilere sahiptir.⁶

İnflamatuar Süreç

Akson ve miyelin kılıf hasarından sonra fibroblast ve Schwann hücreleri çoğalır ve makrofajlar Schwann hücreleri ile birlikte çalışarak dejenere olmuş aksonları ve miyelin kılıfı bölgeden uzaklaştırmaya çalışır. Yaralanmadan yaklaşık 2 gün sonra miyelin kılıf sinirden ayrılmaya ve yırtılmaya

başlar ve yaralanma bölgesinde Schwann hücrelerinin bant şeklinde çoğalması gözlenir (Şekil 7.1).¹ Yaralanma bölgesine göç eden Schwann hücreleri, Wallerian Dejenerasyonu sırasında oluşan akson ve miyelin kalıntılarını temizlemek için fagositoza başlar.^{7,8} Yaralanma bölgesinde eş zamanlı olarak çoğalan endonöral makrofajlar, periferik sinir yaralanmasının ilk ayında Schwann hücrelerinin fagositik aktivitesini destekler.¹ Kan-sinir bariyerini geçerek yaralanma bölgesine gelen monositler, bazı sitokinler ve kemokinler tarafından aktive edilerek farklılaşır ve makrofajlara dönüşerek yaralanmadan sonraki 2 hafta içinde sayılarını önemli ölçüde artırırlar.⁹ Schwann hücreleri tarafından yönlendirilen monositler ve makrofajlar, sinir dejenerasyonu sonucu oluşan kalıntıların temizlenmesine yardımcı olur.^{10,11} Hasarlı distal kısımda bulunan Schwann hücreleri, tam dejenerasyon sağlandıktan sonra bu bölgeye büyüme faktörleri yayar. Bu büyüme faktörleri proksimal kısımdan filizlenen yeni aksonal dalları çeker ve rejenerasyona yardımcı olmaya çalışır.¹⁰ Makrofajların ve bağışıklık sistemi hücrelerinin, periferik sinir hasarını takiben nöronlardaki gen ekspresyonunu doğrudan değiştirebildiği de belirtilmektedir.¹² Son yıllarda yapılan çalışmalar bir sinir yaralanmasını takiben yaralanma bölgesinde Wallerian Dejenerasyonu-



Şekil 7.1 Aksonal dejenerasyon ("https://search.creativecommons.org/" dan alınmıştır)

nu hızlandırmanın daha hızlı ve umut verici bir onarım sağlayabileceğini ve buna bağlı olarak rejenerasyon olasılığının artabileceğini göstermiştir.¹

Dejenerasyon Sonrası Trofik Değişiklikler

Bir periferik sinir yaralanmasından sonra dejenerasyon sırasında, aksonal rejenerasyon için uygun bir mikro ortam sağlamak üzere yaralanma bölgesinde bazı yapısal ve dinamik değişiklikler meydana gelir.¹¹ Salınan nörotrofik faktörler, periferik sinir hasarından sonra nöronal sağkalım, aksonal büyüme ve sinaps oluşum mekanizmalarını düzenler.¹ Özellikle sinir büyüme faktörü, dejenerasyon olmuş sinir hücrelerinde nöronal sağkalımı ve sempatik ve duyuşal dorsal kök nöronlarının aksonal büyümesini destekler.¹⁰

Dejenerasyon Sonrası Sinir Uyarılabilirliğindeki Değişiklikler

Duyusal aksonal dejenerasyondan sonra yapılan sinir iletim çalışmalarında, hasarlı bölgeye yerleştirilen elektrotlar duyuşal aksiyon potansiyelinde bir azalma olduğunu göstermektedir. Demiyelinizasyondan sonra sinirin hasarlı kısmı boyunca duyuşal ve/veya motor iletimde merkezi bir yavaşlama da vardır.¹

Periferik sinirlerde bulunan miyelin kılıf, kopan akson uçlarının yeniden büyümesini önleyen miyelinle ilişkili glikoprotein molekülleri içerir.¹³ Periferik sinir dejenerasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkan miyelin dejenerasyonunu tetikleyen moleküler mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.⁵

Erken Dönem Değişiklikler

Periferik sinir yaralanmasını takip eden saniyeler içinde, Ca^{+2} iyonlarının yaralanma bölgesinin proksimal ve distalindeki Ca^{+2} kanalları aracılığıyla sinirlere girdiği tespit edilmiştir. Bu süreci takip eden saatler içinde, iyonlar proteolize aracılık eder ve yaralanma bölgesinin proksimal ve distalindeki akson segmentlerinin dejenerasyonuna neden olur. Daha sonra Ca^{+2} iyonları proksimal akson membranında anterograd olarak yayılarak hücre



membranı geçişini engeller ve dejenerasyon sürecini başlatır.¹ Hücre iskeleti yapılarının parçalanması Ca^{+2} 'ye bağlı endojen proteolitik aktivite yoluyla gerçekleşir.¹⁴ Ayrıca mitokondri, yaralanma sonrası erken dönemde yaralanma bölgesine yakın noktalarda birikir.¹⁰

Ancak bu gibi durumlarda bile sinir iletimi belirli bir süre daha devam eder. Dolayısıyla sinir hasarını takip eden süreçte aksiyon potansiyeli üretme kapasitesi sinaptik iletim ve kas fonksiyonu açısından büyük önem taşımaktadır.¹ Mevcut kanıtlar aksonal dejenerasyonun pasif bir süreçten ziyade hücre gövdesi ile hücre ve hedef organ arasındaki bağlantıyı sürdürmek üzere programlanmış aktif bir yanıt olduğunu göstermektedir.¹⁵

Geç Dönem Değişiklikler

Aksonal rejenerasyon yeteneği, akson filizlenmesine izin veren bir ortamın varlığı veya yokluğu, nöronal olmayan hücrelerin etkisi ve nöronun otonomik içsel büyüme kapasitesi dahil olmak üzere birçok faktör tarafından belirlenir.¹ Dejenerasyonun geç belirtilerinden biri mitokondriyal membran potansiyelindeki azalmadır.¹⁶ Kronik denervasyonlarda aksonlar Schwann hücreleri tarafından önemli ölçüde miyelinlenir.¹⁷ Bu durum, periferik sinir hasarı sonrası dejenerasyonun geç iyileşme açısından faydalı olabileceğini göstermektedir.

Aksiyon Potansiyeli

Vücuttaki diğer doku hasarı türlerinde, hasarlı bölgenin onarımı için o bölgeye Ca^{+2} akışı olur. Periferik bir aksonal yaralanmadan sonraki ilk 30 dakika içinde, Ca^{+2} hasarlı uçlarda dejenerasyona yol açabilir ve akut aksonal dejenerasyona neden olabilir.^{10,12} Özellikle duyuşal nöronlarda elektriksel aktivitenin aksonal büyümesini ve hücre içindeki Ca^{+2} akışını baskılayan bir faktördür.¹² Ayrıca istirahat membran potansiyelinin azalması ve asetilkolin duyarlılığının artması periferik sinir hasarı sonrası dejenerasyona yanıt olarak ortaya çıkan değişikliklerdir.¹⁸

Periferik sinir yaralanmasından sonra, motor aksiyon potansiyeli genellikle yaralanmadan sonraki birkaç gün boyunca sabit kalır ve yaralanmadan 3-5 gün sonra kaybolur. Öte yandan, duyuşal

aksiyon potansiyeli yaralanmadan sonraki 5 ila 7 gün içinde azalır ve kaybolur. Bu durum Wallerian Dejenerasyonu'nun biyolojik sürecinin başlangıcının bir göstergesi olarak tanımlanabilir.¹⁸

Sinir Dejenerasyonunun Değerlendirilmesi

Elektrodiagnostik testler, periferik sinir yaralanmaları sonrası teşhis ve tedavi planının oluşturulmasında önemli belirteçlerdir. Elektrodiagnostik değerlendirmeler sinir iletim hızı çalışmaları ve iğne elektrot muayenesi olmak üzere iki ayrı bölümden oluşur. Elektrodiagnostik testlerin ne zaman ve nasıl kullanılacağı net olmasa da bazen kesin olmayan sonuçlar üretebilmektedir.¹⁹ Ancak periferik sinir hasarının başlamasından yaklaşık 3 gün sonra ilk elektrodiagnostik testler yapılabilir ve 3-5 günlük periyotlarla tekrarlanabilir.²⁰ Periferik sinir yaralanmasından sonra yapılan elektrodiagnostik değerlendirmelerde sinir yaralanması tiplerini tespit etmek veya birbirinden ayırmak pek mümkün değildir. Yaralanmanın ilk haftasında yapılan elektrodiagnostik değerlendirmelerde distal taraftan elde edilen motor aksiyon potansiyelinin normal seyrettiği görülmüştür. Aksonal dejenerasyon, elektrodiagnostik testlerle iğne elektrotlar kullanılarak periferik sinir yaralanmasından yaklaşık 21 gün sonra en erken ve en doğru şekilde tespit edilebilir.¹⁹

Duyusal sinir iletim çalışmalarında, cilde bir kayıt elektrodu yerleştirilir. Elektriksel bir uyarı distalde, proksimal kayıt elektrodunda duyuşal sinir aksiyon potansiyeli olarak tanımlanan bir dalga formu oluşturur. Motor sinir iletim çalışmaları, doğrudan kas üzerine bir kayıt elektrodu yerleştirilerek sinirin proksimal uyarılmasıyla gerçekleştirilir. Kas liflerinde depolarizasyon ve ardından motor aksiyon potansiyeli olarak tanımlanan bir dalga formu üretilir. Motor aksonlarda hasar varsa, bu potansiyel daha düşük bir seviyede elde edilebilir. Motor sinir iletim çalışmaları, akson kaybının miktarını değerlendirmek için güvenilir bir test yöntemi olarak tercih edilmektedir.¹⁹

Elektromiyografi ile yapılan incelemelerde yaralanmadan sonraki ilk 10-14 günden önce kas dejenerasyonu bulguları saptanmaz. Periferik sinir yaralanmasından sonraki 21 gün içinde sinir

uyarılabilirliği kaybolur ve mutlak sinir dejenerasyonu tamamlanır. Elektrodiagnostik incelemeler sinir aksonlarının erken rejenerasyonu nedeniyle karmaşık hale gelebilir. Bu nedenle, periferik sinir hasarının başlamasından 72 saat sonra elektrodiagnostik testler yapılır ve 14-21. güne kadar birkaç kez tekrarlanırsa sinir hasarının tespitinde en doğru değerlendirme sağlanır. Periferik sinir hasarında nörotmesis sonrası görülen kas dejenerasyonu çok daha uzun bir zaman diliminde ortaya çıkabilir.²⁰

Fizyoterapi ve rehabilitasyonda, kısmi dejenerasyon durumunda, periferik sinirde Faradik akıma verilen yanıtta azalma görülür ve bu nedenle kasın kasılması için daha fazla akım yoğunluğuna ihtiyaç duyulur. Kısmi dejenerasyonda ise sinirin Galvanik akıma verdiği yanıt normaldir. Yaralanmadan sonra yaklaşık 1,5 aylık bir süre içinde sinir rejenerasyonu beklenir. Periferik sinirde mutlak bir dejenerasyon varsa, Faradik akıma yanıt oluşmaz. Ancak, tam dejenerasyonun ilk 7 ve 21 gününde Galvanik akıma normal bir yanıt alınabilir. Bu durumda sinir iyileşme süresi 6 ay veya daha fazla olabilir. İlk 21 günün sonunda periferik sinirde kesin dejenerasyon tespit edilirse sinir Faradik ve Galvanik akımlara cevap veremez. Kesin sinir dejenerasyonundan sonra sinirin iyileşme süresi 2 yıla kadar uzayabilir ve bazı durumlarda iyileşme gerçekleşmez.²¹

Periferik sinir yaralanmasından sonra fibrilasyon gibi anormal bir spontan aktivitenin varlığı da yaralanmadan sonraki 4. günden itibaren başlar ve fibrilasyon potansiyeli zamanla artar. Periferik sinir yaralanmasının klinik yönetiminde elektrodiagnostik testlerin yaralanmadan sonraki 8-10 gün arasında yapılması gerektiği yaygın olarak kabul edilmekle birlikte, periferik sinir yaralanmalarının değişen dereceleri, klinik değerlendirme sürecinin uzunluğu ve kaynakların kıtlığı göz önüne alındığında, tabloyu netleştirmek için testin 21 günün sonunda tekrarlanması önerilmektedir.^{18,21}

Konnektif Doku Aktivitesi

Periferik sinir yaralanmasından sonra sinir uçlarında konnektif doku birikimi meydana gelir.^{1,10} Bu birikim, sinir yaralanmasından sonra distal ve proksimal sinir uçları arasındaki boşluğun korun-

ması, sinir ve bağ dokusu oranının optimize edilmesi ve proksimal sinir ucunda nöroma büyümesinin engellenmesi üzerinde terapötik bir etkiye sahiptir.¹

İmmün Yanıt

Periferik sinir hasarını takip eden ilk 3-5 saat içinde Schwann hücreleri ve fibroblastlar, periferik sinir hasarına karşı inflamatuvar yanıtı güçlendirmek için hasarlı bölgeye sitokin ve kemokin akışını başlatır. Bu süreçte, denerve Schwann hücreleri tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin (IL) 1 α , IL-6, makrofaj inflamatuvar protein-1 ve monosit kemoatraktan protein-1 α gibi çeşitli proinflamatuvar sitokin ve kemokinleri sentezler. Aynı amaçla, IL- β sentezi yaralanmadan sonraki ilk gün içinde tamamlanır.^{1,22} Denerve Schwann hücrelerinde zamanla miyelin yıkımı ortaya çıkar ve hücresel döngülerinde farklılaşma meydana gelir ve immatür bir şekilde mitoz meydana gelir. Bu durum periferik sinir hasarını takip eden ilk ayda en yüksek seviyeye ulaşır. Daha sonra, denervasyon süresi yaklaşık 1 aydan fazla devam ederse, nörotrofik faktörlerin ve reseptörlerin salınımı artık devam etmez ve zamanla azalma eğilimi gösterir.¹

Günümüzde, aksonal madde taşınmasını artırmak ve aksonal dejenerasyonu önlemek amacıyla Wallerian Dejenerasyonu'nu bloke etmek için antisens oligonükleotidlerin kullanımı gibi farklı yeni müdahaleler kullanılmaktadır.²³ Ancak bu ilerlemeleri ve yeni gelişmeleri fizyoterapi ve rehabilitasyon açısından ele alacak, mevcut bilgilerle bütünleştirip birleştirerek gözden geçirecek ve fizyoterapistlerin post-periferik sinir rehabilitasyonuna bakış açılarını geliştirecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Genetik Değişiklikler

Sinir iyileşmesi için gerekli olan Mitojen-Aktive Protein Kinaz, Erk1 ve Erk2, c-jun N-terminal kinaz (JNK) ve p38 kinaz gibi gen sinyal yollarında yetersiz aktivasyon veya inhibisyon sonucunda (sinir rejenerasyonunun fizyolojisi bölümünde açıklanacaktır) rejeneratif bir yanıt başlatılamayacak ve dejenerasyon gözlenecektir.²⁴ Otofaji aktivatörlerinden biri olan rapamisinin inaktivasyonu da si-

nir iyileşmesini engeller. Otofaji düzenleyicilerinden Autophagy related-7 (ATG-7) geninin yetersiz aktivasyonu miyelin temizlenmesinde gecikmeye neden olur ve dejenerasyona katkıda bulunur.²⁵

Akson hasarından sonra, nörotransmitterlerin ve proteinlerin genetik kodlamasında bir aşağı regülasyon meydana gelir. Hasarlı akson ve projeksiyonlarındaki değişikliklere nöropeptid ekspresyonundaki değişiklikler eşlik eder. Nöropeptitler sinir stres altındayken aktif reaksiyonlar verir. Özellikle kolin asetiltransferaz (ChAT) seviyesinde düşüş gözlenir. Sinirde rejenerasyon olmadan ChAT aktivitesinde artış gözlenmez. Ancak aksonal lezyondan 3-10 gün sonra ChAT aktivitesinden önce kalitonin gen ilişkili peptid immünoreaktivitesinde hızlı bir artış gözlenir.²⁴

Nöroplastisite

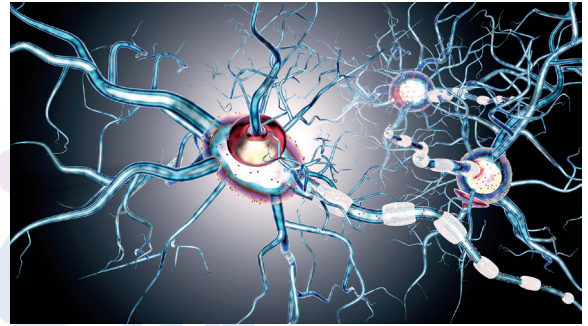
Sinir yaralanmalarından sonra distal aksonlar ile nöron gövdesi arasındaki anatomik bağlantılar kaybolur ve dejenerasyon meydana gelir. Distale doğru olan dejenerasyon bir süre sonra retrograd olarak devam eder. Dejenerasyon sırasında farklılaşan Schwann hücreleri, aksonlara yapısal destek sağlamak için aksonların içinde sıralanarak Bungner bantlarını oluşturur.^{1,25,26} Schwann hücrelerinin aktivasyonu sonucu oluşan akson ve miyelin proteinleri, yaralanmadan 2 hafta gibi erken bir sürede önemli boyutlara ulaşır.²⁵

Lezyonun proksimalindeki hasarlı aksonlardan filizlenen büyüme konileri uygun buldukları hedefe veya alana doğru uzanır. Distal kısımda ise nöron gövdesinden yönlendirici bir sinyal gelmediği için yeni filizlenen olgunlaşmamış akson lifleri ve bağ dokusu bir nöroma oluşturur. Rejenerasyon için gerekli ön koşullar yerine getirilmezse, yeterli trofik madde ekspresyonu sağlanamaz.²⁴

Allodini ve hiperaljezi gibi semptomlar periferik sinir hasarı sonrası sık görülen duyuusal semptomlar arasındadır. Normalde zararsız uyarılara karşı inaktif olan A-delta ve C liflerinin zararsız uyarılara aşırı yanıt vermesi periferik duyarlılığı açar. Bu durum sodyum, potasyum ve Ca^{+2} iyon kanallarının uyarılabilirlik özelliklerini değiştirir. Sodyum iyon konsantrasyonu arttıkça potasyum akışındaki azalma belirgindir. Özellikle sodyum

akışındaki değişiklikler sonucu iyonların birikmesi nöropatik ağrıdan, Ca^{+2} iyon konsantrasyonundaki artış ise allodiniyen sorumlu tutulmuştur.²⁴ Bu iyonik değişiklikler nosiseptörlerin uzun süreli ve anormal ateşlenmesini uyarır.²⁷

Terapötik müdahale olmaksızın sinir insizyonu sonrasında gözlemlenen plastisite mekanizmaları karmaşıktır ve iyileşmeyi destekleyen faydalı adaptif fonksiyonel değişikliklerin yanı sıra ağrı, disestezi ve hiperrefleksi gibi negatif nöroplastisite ile sonuçlanan bulgular da gözlemlenebilir (Şekil 7.2).²⁴



Şekil 7.2 Sinir yaralanmasından sonra karmaşık yeniden modellenme.

Nörotrofik Faktörler

Nörotrofik faktörler, sinir hasarı sonrası rejenerasyonun sağlanması için nöron gövdesinden hasarlı uçlara doğru uygun sinyalizasyonun sağlanmasında ve büyümenin desteklenmesinde önemli rol oynar. Nörotrofik faktörler, özellikle de sinir büyüme faktörü (NGF) yeterli etkiye sahip değilse nöronal sağkalım ve aksonal büyüme desteklenemez. NGF'nin etki edebilmesi için 140 kD tirozin kinaz reseptörü A ve 75 kD nörotrofin reseptörünün (p75NTR) aktivasyonu gereklidir. Denervasyon sürecinde Schwann hücrelerinde p75NTR'ye yüksek afinite ile bağlanan NGF'nin kaybı, hücre proliferasyonu, miyelinasyon ve diğer pozitif plastik değişiklikler açısından inhibitör bir faktör oluşturur.²⁵

IL-1 ve apolipoprotein E gibi bazı reaktörlerin büyüme faktörleriyle birlikte yetersiz aktivasyonu da nöronal sağkalım ve rejenerasyon açısından olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. Ancak proinflatuar süreçte rol oynayan $TNF\alpha$, $TGF\beta$ ve Lösemi İnhibitör Faktör gibi sitokinlerin uzun süreli ak-

tivasyonu proinflatuar süreci uzatmaktadır. Bu durum, aksonal büyümeyi engelleyen Kondroitin Sülfat Proteoglikanlar gibi moleküllerin birikmesi-ne ve sinir içinde skar dokusu oluşumuna neden olur.²⁸

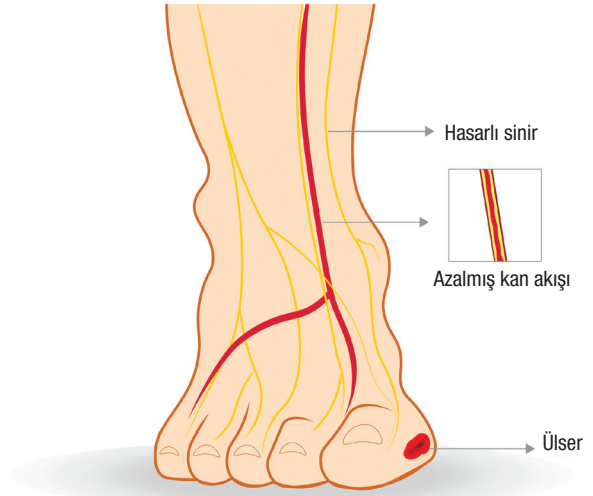
Biyotensegriyenin Kaybı

Sinir hasarından sonra sağlıklı aksonal bağlantıların yeniden kurulması ve güçlendirilmesi gerektiği fikri, akson büyümesinin mekanobiyojisine olan ilgiyi artırmıştır. Son yıllarda akson üzerindeki mekanik gerilim, özellikle aksonların terminal nokta ile birleşmesinden sonra, akson iyileşmesinin odak noktalarından biri haline gelmiştir. Doğal bir büyüme ve gelişme uyarıcısı olan mekanik gerilme önemli bir kavramdır. Sinir hasarı sonrası süreçte, yeni oluşan sinir ağlarının ulaşılan hedeflerden ayrılmaması için biyomekanik kuvvetlere karşı mekanik gerilme yeteneğinin güçlendirilmesi gerekmektedir. Normal fizyolojik süreçte aksonal gerilimin artması aksonal gelişime yol açarken, gerilimin azalması büyüme sürecinin yavaşlamasına ve kaybolmasına neden olur. Sinir hasarından sonra yeterli mekanotransdüksiyon sinyallerinin olmaması nöronların büyümesini engeller. Bununla birlikte, optimum voltaj seviyesinden sapma da nöronal aktivitede bozukluklara yol açar.²⁹

Sinir hasarından sonra kaybolan normal biyo gerilim, sinir dokuları arasında bir boşluk oluşmasına neden olur. Bunun nedeni hasarlı liflerin gerilimlerini kaybetmesi ve hasarlı uçların geriye çekilmesidir. Erken dönemde cerrahi müdahale yapılmazsa kesilen uçlar arasında skar dokusu oluşumu gözlenir. Cerrahi sırasında gerilim yoğunluğu iyi ayarlanmazsa sutür ve sinir uçları arasında iskemi, inflamasyon ve fibrozis oluşabilir.³⁰

İskemi

Dejenere sinirde, doku hemostazının sürdürülmesi için gerekli maddelerin geçişini sağlayan ve endotel hücrelerini bir arada tutan kan sinir bariyeri bozulur (**Şekil 7.3**). Bariyer içindeki endotel hücreleri, kan akışı, diğer plazma ve doku sıvılarından çift yönlü akışını düzenleyerek eksojen ajanların toksik etkilerini en aza indirir. Kan sinir bariyerinin bozulması sinir hasarının daha da artmasına yol



Şekil 7.3 Sinir hasarı sonrası kan akımında azalma.

açabilir. Bunun en önemli mekanizması Nitrik Oksit'in (NO) biyoyararlılığının düşük olmasıdır. Düşük biyoyararlılık sonucunda değişmiş NO üretimi ve sinyalizasyonuna, bozulmuş vasküler tonus modülasyonuna ve azalmış vazodilatasyona ek olarak, oksidatif stres artar ve endotelial hücre apoptozu ve inflamasyonu tetiklenir. Artan reaktif oksijen türleri JNK ve p38 aktivitesini uyarak proapoptotik sinyalizasyonun artmasına neden olur. Normal fizyolojik koşullarda antioksidan sistemler tarafından nötralize edilmesi gereken oksijen serbest radikalleri, artan aktiviteleri nedeniyle endotelial geçirgenliği artırarak toksin geçişine izin verir.³¹

Dejenerasyon Türleri

Sinir hasarı sonrası oluşacak dejenerasyon sürecini ve fizyolojisini anlayabilmek için sinir hasarı türlerini hatırlamak gerekir. Seddon sınıflamasına göre travmatik sinir yaralanmaları nöropraksi, aksonotmesis ve nörotmezis olmak üzere üç kategoriye ayrılır.¹ Sinirde en küçük bir fonksiyon bozukluğuna neden olan nöropraksiste sinir ve bağ dokusunda fiziksel bir hasar yoktur, sadece fizyolojik bir iletim bloğu vardır. Nöropraksiste aksotomi veya Wallerian Dejenerasyonu görülmez ve spontan remiyelinizasyon ve iyileşme beklenir. Bir sinirin sadece aksonu yaralanmış ancak sinir zarlarının bütünlüğü korunmuşsa yaralanma aksonotmezis olarak adlandırılır. Aksonotmeziste aksonların kopması, miyelin kılıflarının hasar görmesi ve ak-



sonun distal kısımlarında Wallerian Dejenerasyonu görülür. Aksonlardaki hasara rağmen destekleyici bağ dokusu hücreleri sağlam kalırsa, sağlam kalan aksonal bağlantılar aracılığıyla iyileşme sergilenir. Hafif aksonotmeziste endonöryum ve perinöryum membranları sağlamdır. Şiddetli aksonotmeziste ise bu iç zarlar hasar görür ve sadece dış epinöryum zarı sağlam kalır. Nörotmezis en ciddi periferik sinir hasarıdır ve nöral bağlantı açısından aksonların, miyelin kılıflarının, endonöryumun, perinöryumun ve epinöryumun tamamen kopmasını ifade eder. Nörotmezis, hasarlı sinirin inerve ettiği kasların atrofisine ve ilgili dermatom bölgesinde duyunun tamamen kaybolmasına neden olur. Nörotmezis yaralanması sonucunda sinirin proksimal ve distal uçları arasında boşluklar oluşur ve spontan iyileşme gerçekleşmez. Bu nedenle, nörotmezis sonrası sinirin cerrahi olarak onarılması gerekir ve mikrocerrahi tekniklerdeki büyük ilerlemelere ve sinir uçlarındaki boşlukların kapatılmasına rağmen, reinervasyon yavaştır ve tam fonksiyona ulaşmak zordur.^{1,32,33}

Wallerian Dejenerasyonu

Periferik sinir hasarını takiben lezyonun distal bölgesinde görülen dejenerasyon tipidir. Wallerian Dejenerasyonun'da akson yıkımını takiben miyelin daha da parçalanır. Ortamda artan fibroblastlar ve Schwann hücreleri, dejenere olmuş aksonları ve miyelini temizlemek için dolaşımdan alınan monosit türevi makrofajlarla birlikte aktive olur.^{1,34} Wallerian Dejenerasyonu ilerleyicidir, hasarlı bölgeyle sınırlı değildir ve hedef dokulara kadar uzanır. Özellikle, akson parçalanmasının geç başlaması ve dejenerasyonun daha uzun bir hata yayılımı, fonksiyonel iyileşmenin önündeki ana engellerdir.¹

Yaralanma sonrası aksonların parçalanması yaklaşık 10-24 mm/saat hızla anterograd gelişim gösterir. Başlangıçta distal parçalanma beklenmedik bir olayken, dejenerasyon aniden geriye doğru ilerler. Aksonların doğal bir koruma mekanizması olan ve sinir yaralanması sonrası nöroproteksiyon sağlayan Nmnat'ın inaktivasyonu, hücre gövdesinden akson beslenmesini bozarak aksonlarda Nmnat tükenmesine neden olur ve akson yıkımını artırır.^{1,24}

Demyelinizasyon sürecinde Wallerian Dejenerasyonu sonrasında Schwann hücreleri aktive olur ve plazma membranlarının özel bir uzantısı olan miyelin kılıfından ayrılır. Schwann hücresinden ayrılan miyelin kılıfı daha da parçalanır. Hem Schwann hücrelerinin hem de miyelin kılıfının doğrudan fiziksel yaralanma olmaksızın sinirin distalinde neden bu kadar ciddi değişikliklere uğradığı açık değildir. Olası mekanizma, parçalanmış aksonların, yakından ilişkili oldukları Schwann hücrelerinin sinyalizasyonunu bozarak Schwann hücrelerinin nöral kontrolünü kaybetmesine neden olmasıdır. Sinir yaralanmasından yaklaşık 1 saat sonra, nöregülinler Schwann hücrelerindeki Erb2 reseptörünü hızlı ama geçici olarak aktive edebilir. Neuregulin-Erb etkileşimleri miyelinasyon-demyelinasyon dengesinde önemli bir rol oynar.¹

Nöropatik Ağrı

Yüzden fazla durumu çatısı altında toplayan nöropatik ağrı terimi, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği tarafından "somatosensöriyel sinir sisteminin bir lezyonu veya hastalığından kaynaklanan ağrı" olarak tanımlanmaktadır. Nöropatik ağrı merkezi sinir sistemi lezyonu sonucu ortaya çıkabileceği gibi periferik mekanizmalarla da tetiklenebilir.³⁵

İnce miyelinli A-delta ve miyelinsiz C liflerinde herhangi bir nedenden dolayı hasar görmesi nöropatik ağrıya yol açabilir. Mevcut hasardan sonra değişen membran bileşimi, sinaps özellikleri ve sinir iletimindeki bozukluklar, ektojik deşarj ve periferik nöronun hedef yapıya hatalı sinyal iletimine yol açmıştır. A-delta liflerinin ektojik deşarjı, nosiseptif afferentlerin hasar görmesinden sonraki birkaç saat içinde başlarken, C lifleri ortalama birkaç gün-hafta içinde deşarj olmaya başlar. Artan ektojik deşarj, sodyum ve Ca²⁺ iyon kanallarının aktivasyonunu tetikler ve bir hipereksitasyon yanıtı oluşturur. Geçici reseptör potansiyel kanallarından biri olan geçici reseptör potansiyel ankirin 1'in (TRPA1) reaktif oksijen/nitrojen türleri gibi sinir hücresi hasarıyla ilişkili araçlar tarafından aktive edilmesi mekanik ve termal uyaranlara karşı duyarlılığı artırır. Zaman içinde artan sempatik sis-

tem aktivasyonu, periferik sinir hasarından sonra daha şiddetli ağrıya yol açar.^{27,35,36}

Enerji Tüketimi

Bilindiği üzere sinir sisteminin sağlıklı bir fizyoloji sergileyebilmesi için enerji ihtiyacı çok büyüktür ve bu enerji oksijene bağımlıdır. Sinir hasarı sonrası oluşan miyelin kılıf hasarının enerji ihtiyacının karşılanmasına engel olduğu tespit edilmiştir. Aksonal dejenerasyona neden olan miyelin kaybının altında yatan nedenlerden birinin de miyelinin trofik bir role sahip olabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla daha sonra yapılan çalışmalarda miyelin dokusunda aerobik solunumda kullanılan proteinlerin varlığı tespit edilmiştir. Sinir hasarından sonra, hem aksonal mitokondrinin hem de miyelin dokusunun işlev bozukluğu oksidatif fosforilasyon mekanizmasını bozarak Adenozin Trifosfataz (ATP) aktivitesinde, oksijen tüketiminde ve ATP sentezinde eksikliklere yol açar.³⁷

Periferik sinir hasarından sonra kolinesteraz inhibitörlerine dirençli mutantlar, aksonun mitokondriyal yapısını bozarak işlevsiz mitokondri sayısını artırır. Bu durum enerji üretimini azaltırken, oksidatif strese de artışa neden olur.³⁸ Mitokondriyal aktivite akson rejenerasyonu için gereklidir. Mitokondriyal disfonksiyon hücre iskeletinde kalpain kaynaklı eksikliklere ve aksonal dejenerasyona yol açar.³⁹

Hatalı Enjeksiyon Sonrası Dejenerasyon

Mekanik yaralanmada iğnenin sinire teması veya sinir içine enjeksiyon söz konusudur. Sinir üzerine etki eden mekanik kuvvet siniri tahrip eder ve sinir içine yapılan enjeksiyon sinir sıkışmasına ve sinir iletim bloğuna neden olur. Perinöryumun yırtılmasına miyelin ve aksonal hasar eşlik edebilir. Enjeksiyondan sonra artan intranöral basınç zamanla sinirin iskemisine yol açabilir. Vasa nervorum hasarı da enjeksiyondan kaynaklanabilir. Arterin perinöryumunda doğrudan hasara, tıkanmaya veya kanamaya neden olan bu travmalar çeşitli derecelerde iskemiye yol açabilir. Eğer epinöral dolaşım bozulursa, sinirdeki kan akışı %50 oranında azalır.

Enjeksiyondan sonra görülen bir diğer yaralanma türü de kimyasal yaralanmadır. Enjektöre edilen solüsyon doku toksisitesine neden olabilir. Sinirin veya komşu dokuların kimyasalla teması önce akut inflamasyona, daha sonra da zamanla kronik fibroze yol açabilir. Lokal anestetiklerin farklı derecelerde miyotoksik, nörotoksik ve sitotoksik etkileri olduğu unutulmamalıdır.^{40,41}

Toksik Yaralanmalar Sonrası Dejenerasyon

Toksik yaralanmalar, ağır metaller, arsenik ve organofosfor bileşiklerine maruz kalma gibi çevresel ve mesleki, alkol kullanımına bağlı rekreasyonel veya anti-aritmik ve antikanser gibi ilaçların kullanımına bağlı iyatrojenik olabilir. Sinirlerde akut veya gecikmiş toksisiteler görülebilirken, en yaygın toksisite türü kümülatif toksisitelerdir.⁴²

Toksik maddeler genellikle periferik sinire parenteral olarak ulaşır. Daha simetrik aksonal dejenerasyona yol açan toksisite miyeline de zarar verebilir. Maruz kalınan maddeye bağlı olarak duysal, motor veya otonom lifler etkilenebilir.^{42,43}

Dejenerasyon Üzerine Yeni Bakış Açıları

Sinir dejenerasyonunun etiyojisi çok çeşitli olmasına rağmen, yeni bir bakış açısıyla, sinir dejenerasyonu patogenetik olarak 6 alt sınıfa ayrılır. Bunlar:

- Metabolik düzensizlik,
- Kovalent modifikasyonlar,
- Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimine yol açan değişen mitokondriyal ve endoplazmik retikulum fonksiyonu,
- Değişen hücre içi ve inflamatuvar sinyalizasyon,
- Bozulmuş aksonal taşıma,
- Kanal disfonksiyonu.

Bu alt birimlerin her biri genellikle distalden proksimale doğru Wallerian Dejenerasyonu'na neden olur. Dejenerasyondan sonra bölgedeki inflamatuvar birikintiler temizlenir. Bu süreç kesinlikle apoptoz ile ilişkili değildir ve kaspaz akti-



vitesi ve apoptotik sinyalizasyon ile ilişkili değildir. Son yıllarda dejenerasyondan sorumlu iki faktör tanımlanmıştır. Birincisi nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) eksikliği, ikincisi ise steril alfa ve TIR motifi içeren 1 (SArm 1) molekülüdür. NAD⁺ ve izoformlarının aksonun korunmasında görev aldığı, SArm1'in ise NAD⁺ fonksiyonunu nötrale ederek aksonal dejenerasyonu desteklediği belirtilmektedir. SArm1 ekspresyonu mitokondriyal membranın depolarizasyonu sonucu hücre ölümüne neden olabilir. Her iki durumda da SArm1 hem toksik hem de metabolik periferik sinir hasarına neden olur.¹⁸

Kaynaklar

1. Tubbs RS, Rizk E, Shoja M, Loukas M, Barbaro N, Spinner RJ. (2015), Nerves and nerve injuries: Vol 2: Pain, treatment, injury, disease and future directions. 1st ed. Academic Press. ISBN:9780128026953.
2. Cullen MJ. Freeze-fracture analysis of myelin membrane changes in Wallerian Degeneration. *J Neurocytol.* 1988;17(1):105-15. doi:10.1007/BF01735383.
3. Grinsell D, Keating C. Peripheral nerve reconstruction after injury: A review of clinical and experimental therapies. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1-14. doi:10.1155/2014/698256.
4. Sasaki Y, Vohra BPS, Baloh RH, Milbrandt J. Transgenic mice expressing the Nmnat1 protein manifest robust delay in axonal degeneration in vivo. *J Neurosci.* 2009;29(20):6526-34. doi:10.1523/JNEUROSCI.1429-09.2009.
5. Guertin AD, Zhang DP, Mak KS, Alberta JA, Kim HA. Microanatomy of axon/glia signaling during Wallerian Degeneration. *J Neurosci.* 2005;25(13):3478-87. doi:10.1523/JNEUROSCI.3766-04.2005.
6. Chim H, Miller E, Gliniak C, Cohen ML, Guyuron B. The role of different methods of nerve ablation in prevention of neuro-*Plast Reconstr Surg.* 2013;131(5):1004-12. doi:10.1097/PRS.0b013e3182879ec2.
7. Brück W. The role of macrophages in Wallerian Degeneration. *Brain Pathol.* 1997;7(2):741-52. doi:10.1111/j.1750-3639.1997.tb01060.x.
8. Perry V, Tsao J, Feam S, Brown M. Radiation-induced reductions in macrophage recruitment have only slight effects on myelin degeneration in sectioned peripheral nerves of mice. *Eur J Neurosci.* 1995;7(2):271-80. doi:10.1111/j.1460-9568.1995.tb01063.x.
9. Bendszus M, Stoll G. Caught in the act: In vivo mapping of macrophage infiltration in nerve injury by magnetic resonance imaging. *J Neurosci.* 2003;23(34):10892-6. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-34-10892.2003.
10. Carp S. (2015), Peripheral nerve injury: an anatomical and physiological approach for physical therapy intervention. 1st ed. FA Davis Company. ISBN:978-0803625600.
11. Li X, Zhang T, Li C, Xu W, Guan Y, Li X, et al. Electrical stimulation accelerates Wallerian Degeneration and promotes nerve regeneration after sciatic nerve injury. *Glia.* 2023;71(3):758-74. doi:10.1002/glia.24309.
12. DeFrancesco-Lisowitz A, Lindborg J, Niemi J, Zigmond R. The neuroimmunology of degeneration and regeneration in the peripheral nervous system. *Neuroscience.* 2015;302:174-203. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.09.027.
13. Bähr M, Przyrembel C. Myelin from peripheral and central nervous system is a nonpermissive substrate for retinal ganglion cell axons. *Exp Neurol.* 1995;134(1):87-93. doi:10.1006/exnr.1995.1039.
14. Coleman MP, Perry VH. Axon pathology in neurological disease: A neglected therapeutic target. *Trends Neurosci.* 2002;25(10):532-7. doi:10.1016/s0166-2236(02)02255-5.
15. Campbell WW. Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(9):1951-65. doi:10.1016/j.clinph.2008.03.018.
16. Loreto A, Di Stefano M, Gering M, Conforti L. Wallerian Degeneration is executed by an NMN-SARM1-dependent late Ca(2+) influx but only modestly influenced by mitochondria. *Cell Rep.* 2015;13(11):2539-52. doi:10.1016/j.celrep.2015.11.032.
17. Sulaiman OAR, Gordon T. Effects of short-and long-term Schwann cell denervation on peripheral nerve regeneration, myelination, and size. *Glia.* 2000;32(3):234-46. doi:10.1002/1098-1136(200012)32:3<234::aid-glia40>3.0.co;2-3.
18. Phillips JB, Hercher D, Hausner T. (2022), Peripheral nerve tissue engineering and regeneration. 1st ed. Switzerland: Springer. ISBN:978-3-030-21051-9.
19. Chémali KR, Tsao B. Electrodiagnostic testing of nerves and muscles: When, why, and how to order. *Cleve Clin J Med.* 2005;72(1):37-48. doi:10.3949/ccjm.72.1.37.
20. Guntinas-Lichius O, Volk GF, Olsen KD, Mäkitie AA, Silver CE, Zafereo ME, et al. Facial nerve electrodiagnostics for patients with facial palsy: A clinical practice guideline. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(7):1855-74. doi:10.1007/s00405-020-05949-1.
21. Kırdı N. (2016), Elektroterapide temel prensipler ve klinik uygulamalar. 2nd ed. Ankara: Hipokrat Kitabevi. ISBN:9786059160032.
22. Boivin A, Pineau I, Barrette B, Filali M, Vallières N, Rivest S, et al. Toll-like receptor signaling is critical for Wallerian Degeneration and functional recovery after peripheral nerve injury. *J Neurosci.* 2007;27(46):12565-76. doi:10.1523/JNEUROSCI.3027-07.2007.
23. Babetto E. (2020), Axon degeneration: Methods and protocols. 1st ed. Humana. ISBN: 978-1071605844.
24. Navarro X, Vivó M, Valero-Cabré A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Prog Neurobiol.* 2007;82(4):163-201. doi:10.1016/j.pneurobio.2007.06.005.
25. Li R, Li D, Wu C, Ye L, Wu Y, Yuan Y, et al. Nerve growth factor activates autophagy in Schwann cells to enhance myelin debris clearance and to expedite nerve regeneration. *Theranostics.* 2020;10(4):1649-77. doi:10.7150/thno.40919.
26. Salonen V, Aho H, Røyttä M, Peltonen J. Quantitation of Schwann cells and endoneurial fibroblast-like cells after experimental nerve trauma. *Acta Neuropathol.* 1988;75(4):331-6. doi:10.1007/BF00687785.
27. Osborne NR, Anastakis DJ, Davis KD. Peripheral nerve injuries, pain, and neuroplasticity. *J Hand Ther.* 2018;31(2):184-94. doi:10.1016/j.jht.2018.01.011.
28. Li R, Li DH, Zhang HY, Wang J, Li XK, Xiao J. Growth factors-based therapeutic strategies and their underlying signaling mechanisms for peripheral nerve regeneration. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;41(10):1289-300. doi:10.1038/s41401-019-0338-1.
29. Pfister BJ, Grasman JM, Loverde JR. Exploiting biomechanics to direct the formation of nervous tissue. *Curr Opin Biomed Eng.* 2020;14:59-66. doi:10.1016/j.cobme.2020.05.009.
30. Nassimizadeh M, Nassimizadeh AK, Power D. Managing the nerve gap: New tools in the peripheral nerve repair toolbox.

- JMSR. 2019;3(1):4-8. doi:10.4103/jmsr.jmsr_98_18.
31. Maiuolo J, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Nucera S, Macri R, et al. The role of endothelial dysfunction in peripheral blood nerve barrier: Molecular mechanisms and pathophysiological implications. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):3022. doi:10.3390/ijms20123022.
 32. Pottorf TS, Rotterman TM, McCallum WM, Haley-Johnson ZA, Alvarez FJ. The role of microglia in neuroinflammation of the spinal cord after peripheral nerve injury. *Cells.* 2022;11(13):2083. doi:10.3390/cells11132083.
 33. Kaplan B, Levenberg S. The role of biomaterials in peripheral nerve and spinal cord injury: A review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1244. doi:10.3390/ijms23031244.
 34. Gebhart GF, Schmidt RF. (2013), *Encyclopedia of pain.* 2nd ed. Springer. ISBN:978-3-642-28753-4.
 35. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic pain: Central vs. peripheral mechanisms. *Curr Pain Headache Rep.* 2017;21(6):28. doi:10.1007/s11916-017-0629-5.
 36. Baron R. Peripheral neuropathic pain: From mechanisms to symptoms. *Clin J Pain.* 2000;16(2):12-20. doi:10.1097/00002508-200006001-00004.
 37. Ravera S, Nobbio L, Visigalli D, Bartolucci M, Calzia D, Fiorese F, et al. Oxydative phosphorylation in sciatic nerve myelin and its impairment in a model of dysmyelinating peripheral neuropathy. *J Neurochem.* 2013;126(1):82-92. doi:10.1111/jnc.12253.
 38. Rawson RL, Yam L, Weimer RM, Bend EG, Hartwig E, Horvitz HR, et al. Axons degenerate in the absence of mitochondria in *C. elegans*. *Curr Biol.* 2014;24(7):760-5. doi:10.1016/j.cub.2014.02.025.
 39. Wang B, Huang M, Shang D, Yan X, Zhao B, Zhang X. Mitochondrial behavior in axon degeneration and regeneration. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:650038. doi:10.3389/fnagi.2021.650038.
 40. Brull R, Hadzic A, Reina MA, Barrington MJ. Pathophysiology and etiology of nerve injury following peripheral nerve blockade. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(5):479-90. doi:10.1097/AAP.0000000000000125.
 41. Hogan QH. Pathophysiology of peripheral nerve injury during regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33(5):435-41. doi:10.1016/j.rapm.2008.03.002.
 42. Grisold W, Carozzi VA. Toxicity in peripheral nerves: An overview. *Toxics.* 2021;9(9):218. doi:10.3390/toxics9090218.
 43. Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63(5):761-7. doi:10.1007/s00280-008-0876-6.



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

Bölüm

8

1

CR4Stim

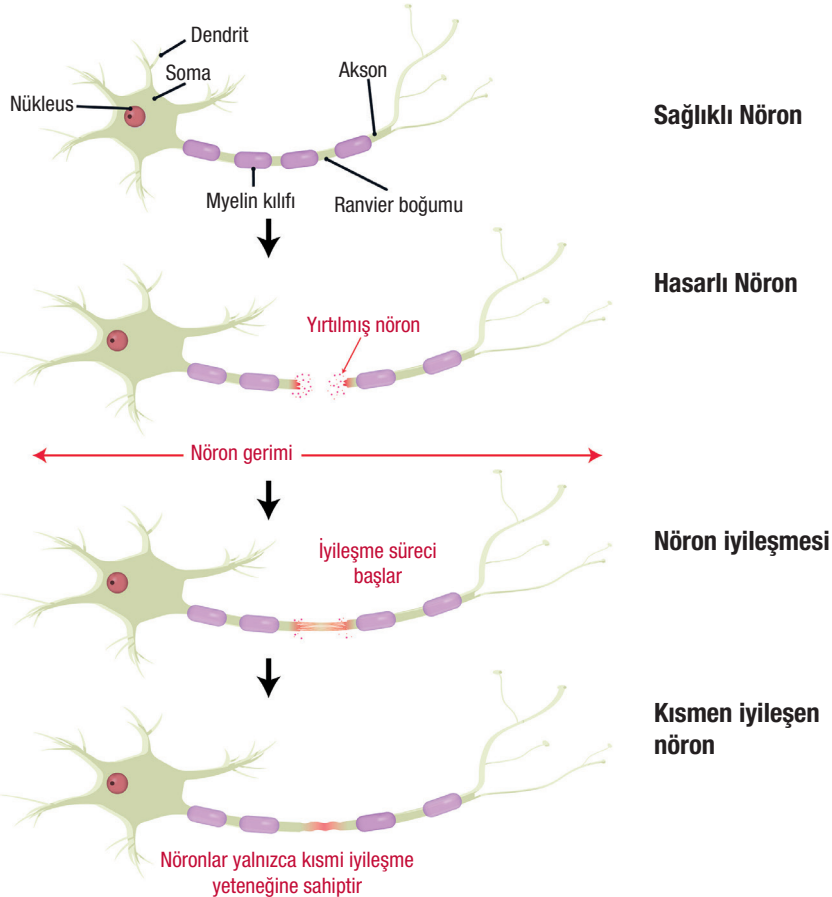
Rejenere Sinir Fizyolojisi

ÇEVİRİ VE BÖLÜM YAZARLARI: MEHMET DURAY • GÖKHAN BAYRAK

Erken Dönemde Oluşan Rejeneratif Olaylar

Sağlıklı bir nöronun gövdesinde nörotransmitter sentezi, taşınması ve depolanması, sinir uyarılarının algılanması ve iletilmesi gibi fonksiyonel homeostaz süreçleri vardır. Periferik sinir hasarı

sonrası erken dönemde ortaya çıkan Wallerian Dejenerasyonu tamamlandıktan sonra periferik sinir, aksonal rejenerasyon ve aksonal migrasyon oluşturacak şekilde rejeneratif bir fenotipe dönüşmeye başlar. Bu süreçte hücre içinde meydana gelen bazı olaylar, hücre gövdesinin hacminin artmasına neden olur (Şekil 8.1).^{1,2} Yaralanma bölgesinden gelen



Şekil 8.1 Sinir rejenerasyon süreci.

sinyaller artık rejenerasyonu başlatmak için gen ekspresyonunu değiştirerek bu rejeneratif fenotipi başlatmaya hazırdır.^{2,3}

Nöronal hücre gövdesinin yaralanma bölgesinden aldığı ilk sinyal, kalsiyum kanallarını açabilen, hücresel iletimi etkileyebilen ve yüksek frekanslı aksiyon potansiyellerinin patlamasıyla karakterize olan antidromik elektriksel aktivitedir.⁴ Yaralanma sonrası erken dönemde, periferik sinirin hedef organı inerve etmeye yönelik nörotrofik aktivitesi azalır. Nörotrofik aktivitedeki bu azalma, nöron sağkalımı ve periferik sinir rejenerasyonu açısından büyük önem taşıyabilir.^{3,4} Ortaya çıkan gen ve protein ifadesi farklılaşması, nöronun hayatta kalması için gereken erken rejeneratif olayları başlatır.⁴ Rejenerasyonun bir sonraki aşamasında, hücre gövdesinde yeni sentezlenen yapısal proteinlerin merkezi aksondan çıkan çoklu filizlenmelere taşınmasına eşlik eden süreç başlatılır.⁵

Aksonların rejenerasyon kapasitesi ve Schwann hücrelerinin yeniden büyüme için sağlayabileceği büyüme desteği, yaralanmadan sonra geçen süre ve yaralanma sonrası sinir uçları arasındaki mesafe arttıkça azalır. Bu da periferik sinir yaralanması sonrasında bireyin sinir rejenerasyonu ve fonksiyonel kazanım konusunda zamana karşı mücadele ettiği anlamına gelmektedir.⁶

İyileşme Mekanizması

Periferik sinir hasarını takiben nöron gövdesinde, hasar bölgesinde ve sinir tarafından inerve edilen organlarda Wallerian Dejenerasyonu olarak tanımlanan ve önceki bölümlerde açıklanan moleküler ve hücresel düzeyde bazı değişiklikler gözlenir.⁴ Bu değişiklikler, aksonal rejenerasyonu sürdürmek için miyelin kılıfını ve miyelinle ilişkili glikoproteinleri ortamdan temizleme sürecini devam ettirir. Yaralanmadan sonraki ilk birkaç saat içinde, Schwann hücrelerinden yaralanma bölgesine salgılanan fosfolipazların ekspresyonu miyelinli yok etmek için başlatılır.⁶ Ayrıca Schwann hücreleri ve makrofaj aktivasyonu ve ortamdaki atık maddelerin temizlenmesinin ardından Schwann hücreleri Büngrer bantları şeklinde bir dizi oluşturarak rejenerasyon için uygun bir ortam hazırlanır.^{1,2,4,6}

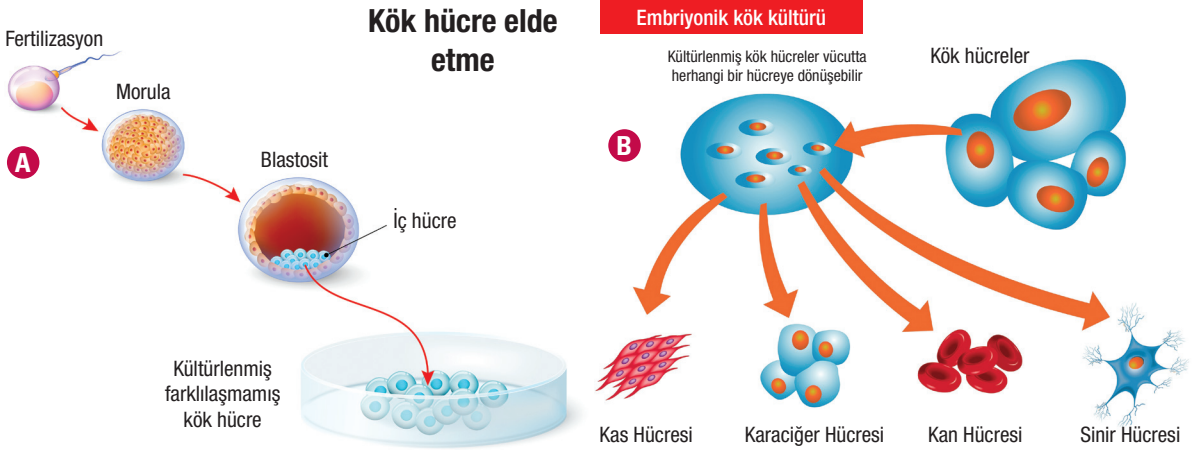
Periferik sinir yaralanmasından sonra iyileşme mekanizması olarak ortaya çıkan inflamatuvar yanıtı sonlandıran mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak interlökin (IL)-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin salınımı sayesinde anti-inflamatuvar sürece geçiş sağlanabilmektedir.⁶ Uzun yıllardan beri kaydedilen gelişmelere rağmen sinir nöropatofizyolojisi açısından klinik rehabilitasyon uygulamaları henüz istenilen düzeye ulaşamamıştır.^{4,6}

Kök Hücre Tedavisi

Periferik sinir hasarı sonrası uygulanan kök hücre tedavisinin amacı aksonal rejenerasyon için ideal bir ortam oluşturmak ve bu ortamı uzun süre devam ettirmektir. Kök hücre tedavisi ile ilgili olarak ideal kök hücrelerin kolay erişilebilir olması ve in vivo hayatta kalabilmesi gerekmektedir.² Hasarlı periferik sinir bölgesine kök hücre tedavisi uygulandıktan sonra, bu kök hücreler uygun çevresel koşullar altında çoğalmaya ve hedeflenen hücre tipine farklılaşmaya başlar (**Şekil 8.2B** ve **8.2B**).⁷ Kök hücre tedavisi aynı zamanda hasarlı bölgedeki rejeneratif ortamı da destekler.⁸ Kök hücreler hasarlı nöronları yenileme ve glial destek hücrelerinin sayısını artırma potansiyeline sahiptir.² Kök hücre tedavisi için farklı tedavi kaynakları ve uygulama şekilleri bulunmaktadır. Bunlar arasında embriyonik, nöral, mezenkimal ve yapay kök hücre tedavileri yer almaktadır.^{2,8}

Embriyonik kök hücre tedavisinin önemli avantajları olmasına rağmen dezavantajları da vardır. Bunlardan en önemlisi teratom ve nöroblastom adı verilen tümörlerin gelişme riskidir. Ayrıca embriyonik kök hücre tedavisi uygulamalarının kaynaklarının sınırlı olması bu yöntemde erişimde sorunlara neden olmaktadır. Embriyonik kök hücrelerin periferik sinir hasarı sonrası siyatik sinire uygulanması ile Schwann hücrelerine farklılaşabildiği ve böylece aksonal rejenerasyon sağladığı tespit edilmiştir. Ayrıca immünolojik ölçümler embriyonik kök hücrelerin hayatta kaldığını ve sinir hasarı sonrası rejenerasyon için potansiyel bir tedavi yöntemi olduğunu göstermiştir.^{2,8}

Alternatif bir yöntem olarak, nöral kök hücreler nöronlara ve glialara farklılaşma potansiyeline



Şekil 8.2 A. Kök hücre elde etme, **B.** Kök hücre farklılaşması.

sahiptir. Ancak nöral kök hücreler insan beyninin subventriküler bölgesinde ve hipokampusünde bulunur ve sınırlı farklılaşma yeteneklerine sahiptir. Ayrıca nöral kök hücrelerin buldukları bölgeye erişimin getirdiği riskler nedeniyle çıkarılması da önemli sorunlara yol açabilmektedir. Ek olarak, nöral kök hücre tedavisi potansiyel olarak nöroblastom gibi tümöral durumlara neden olabilir.^{2,8}

Mezenkimal kök hücreler kan, yağ dokusu, göbek kordonu, tendon, saç kökü ve diş pulpası gibi çeşitli kaynaklardan elde edilebilmektedir. Günümüzde mezenkimal kök hücre uygulamaları kemik iliği, yağ dokusu, fetüs, saç folikülü, deri ve diş pulpası kaynaklıdır. Mezenkimal kök hücreler çok çeşitli tiplere farklılaşma yeteneğine sahiptir. Mezenkimal kök hücrelerin uygun uygulama ile nöronlara veya Schwann hücrelerine dönüşebilme kapasitesi sinir rejenerasyonu için önemli bir potansiyel oluşturmaktadır.^{2,8}

Yapay kök hücre tedavisinin kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır. Yapay kök hücreler somatik hücrelere farklılaşmanın yanı sıra nöral hücrelere de farklılaşma potansiyeline sahiptir. Ancak yapay kök hücre tedavisi, düşük etkinliği nedeniyle şu anda yalnızca hayvan modellerinde kullanılmaktadır. Yapay kök hücre tedavisi gelecekte insanlardaki uygulamalar için önemli bir potansiyele sahip olabilir.^{2,8}

Nörokimya

Periferik sinir hasarı sonrası nöronal olmayan hücreler tarafından üretilen polipeptitler sayesinde,

rejenere olmaya çalışan sinirlerin hayatta kalması, büyümesi ve yönlendirilmesi amaçlanmaktadır. Sinir büyüme faktörü, glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör, vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, neuregulinler, pleiotrofin, insülin benzeri büyüme faktörleri, IL-1 ve IL-6 dahil olmak üzere çeşitli faktörler periferik sinir rejenerasyonuna yardımcı olur.³

Aksonal Rejenerasyon

Sağlıklı bir periferik sinirde aksonlar ve Schwann hücreleri birbirlerine sinyal gönderir. Bu sinyalleşme bağlantının fonksiyonel kalmasını sağlar. Bu nedenle başarılı bir sinir rejenerasyonu için sağlıklı bir sinyalin yeniden kurulması gereklidir.¹ Denervasyondan sonra sinir rejenerasyonunun gerçekleşmesi için aksonun retrograd proksimal dejenerasyonunun meydana gelmesi gerekir. Birkaç hafta içinde rejenere olan sinir lifleri, yaralanma bölgesinden dejenerasyonun proksimal veya retrograd bölgesine doğru rejenere olur.⁹

Aksonların uzaması için elverişli bir ortamın varlığı, nöronal olmayan hücrelerin etkisi ve nöronun içsel büyüme kapasitesi de dahil olmak üzere birçok faktör aksonal rejenerasyon yeteneğini belirler.¹⁰ Bunların yanı sıra sinirsel gerilim, yaralanma bölgesini de içeren fiziksel aktivite düzeyi, kanser hastalığı için kullanılan kemoterapi ilaçları, yüksek kan şekeri konsantrasyonu ve biyomekanik, fizyolojik ve metabolik değişkenler de rejenerasyon üzerinde etkilidir.⁹ Testosteron ve progesteron

ronun periferik sinir hasarı sonrası sinir iyileşmesi üzerindeki etkileri kadın ve erkeklerde karşılaştırıldığında, aksonal büyümenin erkeklerde daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, ilerleyen yaşla birlikte aksonal rejenerasyon kapasitesinin büyük ölçüde korunduğu bildirilmiştir. Ancak Wallerian Dejenerasyonu kapasitesi ve sinir uçlarının temizlenme kapasitesi azalmaktadır.¹

Rejenerasyon olmaya başlayan aksonlar hedef dokuya veya distal sinir hedefine 3 farklı şekilde uzanır. İlk olarak merkezi aksonu çevreleyen Schwann tüpleri içinde bir uzanım meydana gelebilir. İkinci olarak periferik sinirin distal ucundaki otograft veya allograft içindeki tüpler yardımıyla uzanım görülebilir. Üçüncü olarak proksimalden distale doğru yönelen bir aksonal uzanım nöral olmayan bir ortamda meydana gelebilir.¹

Ancak bazen sinir rejenerasyonu gerçekleşse bile periferik sinir liflerinin normal görevlerine devam etmesi zorlaşır.⁹ Ekstremitelerdeki hareketleri sırasında normal bir periferik sinir, uzunluk ve gerilimdeki farklılıklara uyum sağlayarak çevre dokulara doğru kayar. Ancak uzun süreli dejenerasyonda gelişen fibröz doku nedeniyle normal gerilimini korumaya çalışan periferik sinirler yeterli gerginliğe sahip olamadıkları için yetersiz mikrosirkülasyona sahip olabilirler.¹ Bu durum rehabilitasyon sürecinde aksonal rejenerasyon için engel olarak düşünülmelidir.

Vasküler Değişiklikler

Vasküler yapı da sinir rejenerasyonunun desteklenmesinde kritik öneme sahiptir. Periferik sinirlerin düşük oksijen koşullarına karşı duyarlılığı diğer vücut dokularına kıyasla periferik sinir çevresindeki kapiler damarlar arasındaki mesafenin daha fazla olması nedeniyle dolaşimsal özelliklerinden kaynaklanmaktadır.¹¹

Periferik sinir yaralanması sonrası sinir rejenerasyonu amacıyla gelişen nörovasküler uyum, Schwann hücrelerinin yaralanma bölgesine göçünden önceki vaskülarizasyon açısından büyük önem taşımaktadır. Periferik sinir sistemindeki glial hücreler, yenilenmeye çalışan sinirin aksonal filizlenmelerini ilgili hedef organlara yönlendirmek için yeni oluşan damarları kullanır. Bu da

hem vasküler hem de nöronal hücre sistemlerinin sinir rejenerasyonunun erken aşamasından itibaren birbirleriyle yakın ilişki içinde olduğunu göstermektedir.¹

Miyelin Kılıfın Rejenerasyonu

Sinir rejenerasyonunu ve fonksiyonel iyileşmeyi etkileyen bir diğer durum da miyelinizasyondur.⁸ Periferik sinirdeki miyelin, miyelinle ilişkili glikoprotein gibi moleküller içerir ve akson gelişiminin bozulmasını önler. Bu nedenle, denervasyon sonrası rejenerasyon için miyelin kılıfının mümkün olduğunca erken temizlenmesi daha hızlı rejenerasyon için hayati önem taşımaktadır.¹²

Bilindiği üzere Schwann hücreleri, nöronal hücrelerdeki miyelin esansiyel proteinlerini ve çeşitli miyelin proteinlerini sentezleyerek miyelin oluşturma potansiyeline sahiptir. Kök hücre uygulamaları ile Schwann benzeri hücrelere farklılaşan dokuların rejenerasyon için periferik sinirleri miyelinleştirme potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir.^{2,8} Benzer şekilde, kemik iliği kaynaklı kök hücre uygulamasının, periferik sinir hasarı sonrası rejenerasyon sırasında miyelin faktörlerini ve mesajcı ribonükleik asidi serbest bırakarak aksonlardaki miyelinizasyonu desteklediği bulunmuştur.¹¹

Büyüme Faktörleri

Periferik sinir hasarından sonra hücre gövdesinde sinir iletimi ile ilişkili maddelerin sentezinde azalma, aksonal büyüme ile ilişkili proteinlerin ve hücre yapısını oluşturan maddelerin sentezinde ise artış eğilimi görülür. Ayrıca bu süreçte iyon ve membran uyarılabilirliğinde değişikliklere neden olan bazı genlerin salınımında artış ya da azalma olmaktadır.¹ Periferik sinir rejenerasyonunda büyüme faktörlerinin kullanımı henüz yeterince açıklığa kavuşturulmamıştır. Nörotrofin-3 periferik sinirlerde nörit büyümesini artırırken, Siyatik sinirlerin kesilmesinden sonra fonksiyonel iyileşmeyi artırmada etkisizdir. Benzer şekilde, beyin kaynaklı ve nöral büyüme faktörleri gelişmekte olan periferik sinir rejenerasyonunu etkilememektedir.¹²

Yaralanma bölgesinde epinöriyum, perinöriyum veya endonöriyumda fibroblastların çoğalma-



sına bağlı olarak oluşabilen skar dokusu, rejenerasyon olmaya çalışan aksonlar için mekanik bir bariyer oluşturur. Skar dokusu nedeniyle aksonları içeren endonöriyal kılıfların büzülmesi ve yaralanma bölgesinde nöroma oluşumu zemin hazırlar. Ancak periferik sinir rejenerasyonu açısından melatonin salgısı, yaralanma bölgesinde anti-inflamatuar etkisi ve hasarlı bölgede nöroprotektif ve skar azaltıcı etkisi ile aksonal rejenerasyon üzerinde uyarıcı etkilere sahiptir.³ Benzer şekilde, glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) ve nörotrofin 4-5'in periferik sinirde rejenerasyonu desteklediği, rejenerasyonun akson sayısını artırdığı ve böylece yaralanma bölgesinde fonksiyonel iyileşmeyi iyileştirdiği belirlenmiştir.¹² Yaralanma bölgesine uygulanan bir kemoterapi ürünü olan doksorubisin, yaralanma bölgesinde skar dokusu oluşum indeksini ve skar yoğunluğunu azaltır.³ Ayrıca kök hücre tedavisi, büyüme faktörü salgılanmasını ve ekstraselüler matriks üretimini artırarak Schwann hücrelerinin aktivitesini artırır.² Bu durum, periferik sinir yaralanmalarından sonra iyileşme mekanizmalarında ve sinir rejenerasyonunda melatoninin ve potansiyel kemoterapi ürünlerinin önemini ortaya koymaktadır.

Elektrofizyolojik Ölçümler

Bir önceki bölümde denervasyon sonrasında düzenli aralıklarla elektrodiagnostik testler yapılmasının tedavi ve yaralanma prognozu açısından önemi açıklanmıştı. Elektrodiagnostik testlerin birincil amacı, bir sinir hasarının olası sonucunu anlamak ve böylece tedavi eden fizyoterapistin tedavi seçeneklerini planlamasına yardımcı olmaktadır.¹³

Periferik sinir yaralanmasından sonra sinir rejenerasyonunun tüm aşamalarını anlamak, en uygun tedavi yöntemlerini belirlemek ve sonuçları doğru yorumlamak için gereklidir. Sinir yaralanmasından tam iyileşmeye kadar aksonal rejenerasyon, hedef organların reinervasyonu ve fonksiyonların geri kazanımı gibi aşamalar vardır.¹⁴ Bu aşamalardan ilki olan aksonal rejenerasyon süreci genellikle yaralanmadan sonraki ilk birkaç ay içinde gerçekleşir. Bilindiği gibi akut dönemden sonra

bir periferik sinirde tam sinir dejenerasyonu varsa Faradik akımın uygulanması ile kastan kasılma yanıtı alınmaz. Ancak Galvanik akıma verilen yanıt uzun sürelidir. Subakut ve kronik dönemlerde ara değerlendirmeler yapılarak aksonal rejenerasyonun sağlanıp sağlanmadığı tespit edilmeye çalışılır.¹⁵ Uygun hedefe ulaşan rejenerasyonun genelikle standart iletim özelliklerini yeniden kazanır ve sonuçta akson çapı ve miyelin kalınlığında artış meydana gelir. Rejenerasyonun son aşamasında, ince motor kontrol ve duyu ayrımı gibi karmaşık fonksiyonların yaralanma öncesi durumuna geri döndürülmesi ve fonksiyonel durumun optimize edilmesi amaçlanır.¹⁴ Ancak periferik sinir rejenerasyonu sağlanmış olmasına rağmen sinir iletim hızı yavaş ve kademeli olarak artmaktadır. Yapılan incelemelerde, periferik sinir rejenerasyonundan sonra sinir iletim hızı yavaş bir şekilde artmakta, dört yıl içinde ortalama iletim hızı değerinin yalnızca %60'ına, 16 yıl sonra ise ortalama %85'ine ulaşmaktadır.⁵

Rejenerasyonu Etkileyen Faktörler

Periferik sinir hasarı sonrası iyileşmeyi hızlandırmak için rejenerasyonu etkileyen faktörleri bilmek ve uygun cerrahi ve terapötik yaklaşımları belirlemek esastır. Bu bağlamda, akson rejenerasyonunun derecesini ve nörolojik iyileşmeyi etkileyen faktörler şunlardır;¹⁶⁻¹⁹

- Sinir yaralanmasının tipi
- Cinsiyet ve yaş
- Hasarlı sinirlerde aksonal rejenerasyonunun desteklenmesi
- Cerrahi müdahale olmadan fonksiyonel restorasyonun sağlanması
- Cerrahi müdahale ile fonksiyonel restorasyon – anastomoz
- Nörotrofik/trofik çevre
- Fizyoterapi ve rehabilitasyon protokolü
- Uygun akım tipi ve parametreleri (örn. frekans, süre, genlik) ile elektrik stimülasyonu uygulaması
- Hasarlı sinir uçları arasındaki mesafe uzunluğu
- Ototreft kullanılıp kullanılmadığı.

Sinir iyileşmesini sınırlayan faktörlerin başında aşağıdaki faktörler gelmektedir;^{17,19,20}

- Duyusal sinir fonksiyonu kaybı
- Yanlış Schwann hücre fenotipi
- İnflamasyon
- Nekroz
- Hastanın yaşıyla birlikte azalan iyileşme
- Sigara kullanımı
- Eşlik eden vasküler yaralanmalar
- Schwann hücrelerinin yaşlanması
- Lezyon bölgesinden hedef organa olan uzaklık
- Sinir hasarı ile onarım arasında geçen sürenin artması ile nöronal rejenerasyon yeteneğinin kaybı
- Elektrik stimülasyonunun aşırı veya yanlış uygulanması
- Beslenme yetersizliği.

Nörotrofik Faktörlerin Fonksiyonu

Schwann hücrelerinin periferik sinir hasarından sonra yenilenen aksonları hedefe yönlendirmesi hayati önem taşımaktadır. Schwann hücrelerinin bu önemli rollerinden biri de nörotrofik faktörler için kaynak hücre olmalarıdır.^{19,21} Yeni filizlenen aksotomize motor nöronların ve denerve Schwann hücrelerinin sinir rejenerasyonunu desteklemek için yeterli miktarda endojen nörotrofik faktöre sahip olduğu unutulmamalıdır.²⁰ Yenilenen aksonlarla temas halindeki distal güdük nörotrofik faktör salınımını daha da artırarak Schwann hücre proliferasyonunun ikinci aşamasını uyarır. Yaralanmanın distalindeki periferik sinir parçasından köken alan Schwann hücreleri rejenerasyon için en etkili substratlardır. Schwann hücreleri tarafından salgılanan Sinir Büyüme Faktörü (NGF) de dahil olmak üzere tüm büyüme faktörleri, nöronal hücre adhezyon moleküllerini (NCAM) artırarak rejenerasyonu destekler.²¹

Nörotrofik faktörlerin aksonları etkileme mekanizması net olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, aksonlar bu nörotrofik uyarılara seçici olarak yanıt verir ve motor veya duyu hedef organa doğru büyür.^{16,21} Sitokinler ve büyüme faktörleri benzer olmakla birlikte, sitokinler indük-

lenebilirken, büyüme faktörleri yapısaldır. Büyüme faktörlerinden nörotrofik faktörler gelişim ve olgunlaşmayı teşvik eder ve nöronal aktivitenin rejenerasyonunu etkiler. Trofik proteinler, özellikle NGF, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), Nörotrofin-3 ve Nörotrofin-4, hedef dokularda sentezlenir ve nöronun arka yüzeyine retrograd olarak taşınır.^{19,22} Ortama eksojen trofik faktörlerin eklenmesi, taşınmanın ciddi şekilde hasar gördüğü dejenerasyondan sonra rejenerasyona katkıda bulunabilir. Nörotrofik faktörler aynı nörondaki düşük ve yüksek afiniteli tirozin kinaz (trk) reseptörlerine bağlanarak içselleştirilir. NGF trkA'ya, Nörotrofin-3 trkC'ye, BDNF ve Nörotrofin-4 ise trkB'ye bağlanır.²¹

İster duyu ister motor olsun, periferik sinir lifleri yaralandığında, bazı nörotrofik faktörler artar.²⁰ Siliyer Nörotrofik Faktör, akson yıkımını takiben motor nöronların hayatta kalmasını sağlarken, BDNF artar.^{20,21} Bir başka nörotrofik faktör olan Lösemi İnhibitör Faktör, duyu ve sempatik nöronların hayatta kalmasını sağlar.¹⁶ GDNF duyu ve motor Schwann hücrelerinin miyelin onarımını sağlar, hücre çoğalmasını uyarır ve hayatta kalmasını sağlar.^{20,21}

Fonksiyonel Duyusal İyileşme

Periferik sinir yaralanmalarından sonra, motor liflerin yanı sıra duyu aksonlar da bir rejenerasyon yanıtı oluşturarak reinervasyon sürecine girer. Aksonların yanlış yönlendirilmesine bağlı reinervasyon, afferent sinirlerde çok yaygındır ve motor sinirlere kıyasla duyu sinirlerde neden bu kadar yaygın olduğu belirsizliğini korumaktadır. Ne yazık ki, çalışmalar duyu iyileşmeye gerekli ilgiyi göstermemekte ve daha çok motor fonksiyona odaklanmaktadır.^{16,22} Ancak kas fonksiyonunun koordinasyonu, refleks aktivitenin ve tonusun düzenlenmesi için kasın duyu aferentlerinin yenilenmesi de gereklidir. Duyusal geri bildirim sürecindeki en önemli faktör duyu hedefin varlığıdır. Aksonlar nörotrofik faktörler aracılığıyla hedefe yönlendirilirken, hedefin yokluğunda yenilenen aksonlar ya nöromalar oluşturur ya da hatalı hedeflerin anormal şekilde uyarılmasına neden olur.¹⁶ Otonomik liflerin nöroma ve hatalı hedef uyarımı ile birlikte



etkisi toplu olarak hipersensitizasyona yol açabilir.¹⁷ Artan Euregulin-1/ErbB sinyali ve gabapentin salgısı remiyelinizasyonu artırır ve hiperaljeziyi azaltır.¹⁸ Doğru duyuusal rehberlik ile sinir yaralanmalarından sonra sinirde somatosensoryel uyarılmış potansiyelde artış gözlenir.¹⁶ Duyu nöronları trk reseptörü içermez, ancak bunun yerine rejenerasyon sürecinde Transforming Growth Factor-b ailesinden GDNF reseptörünün sinyal iletim bileşeni olan Ret ribonükleik asit (mRNA) ifade eder. Ret reseptörleri özellikle küçük duyuusal nöronlarda bulunur.²¹

Periferik sinir hasarından sonra da kortikal değişiklikler meydana gelir. Bu nedenle, fonksiyonel duyuusal geri dönüş için duyuusal yeniden eğitim süreci içinde aşamalı kortikal düzenleme gereklidir. Süreçte hem sağlıklı duyu alanlarının korunması hem de hasar öncesi durumuna getirilmesi hedeflenir. Eğitim ile duyuusal kortikal alanın küçülmesi ve başka alanlar tarafından işgal edilmesi engellenmeye çalışılır.^{23,24}

Fonksiyonel Motor İyileşme

Motor sinir rejenerasyon sürecinde sadece nörotrofik faktörler değil, rejenerasyonla ilgili genlerin ifadesi de rol oynar. Bununla birlikte, artan Büyüme İlişkili Protein 43 (Gap43), Cap23, tubulin beta 2A (Tubb2a), küçük prolin bakımından zengin protein 1A (Sprr1a), fibroblast büyüme faktörü ile indüklenebilir 14 (Fn14), nörogelişim proteini 1 benzeri 1 (Ndel1) ve geçici reseptör potansiyel kanalı 4 (Trpc4) gen ekspresyonu ile yaralanma sonrası rejenerasyonu destekleyen transkripsiyon faktörleri arasındaki bağlantı kurulmamıştır.²⁵ Bununla birlikte, yaralanma sonrası ısı şok proteini 27'nin (Hsp27) varlığı hem motor hem de duyuusal nöronların soma ve aksonlarında tanımlanmıştır. Hsp27 proteininin indüklenmesi bu nöronların apoptozunu önler ve aksonal büyümeyi destekler.²⁵ Periferik sinir patolojilerinden sonraki süreçte rol oynayan purinerjik reseptörlerden biri olan P2X reseptörleri, sinaptik iletim, nöromodülasyon ve nöroinflamatuvar yanıtta rol oynar. Özellikle sinir hasarına yanıt olarak artış gösterir.¹⁸ Schwann hücreleri, miyelin kılıfları oluşturmanın yanı sıra motor nöronlara destek ve beslenme sağlayarak kendi

mikro çevrelerinin dengesini düzenler. Schwann hücreleri tarafından nörotrofik faktörlerin salgılanması nöronal sağkalımı ve pozitif sinaptik plastisiteyi destekler. Özellikle, BDNF hücrel miyelinizasyonu hızlandırır ve kalın bir miyelin kılıfının oluşumunu indükler. BDNF salgılanmasını artıran ana faktör, Schwann hücrelerinin lizozomlarında zenginleştirilmiş olan P2X4R'nin ekspresyonudur.¹⁸

Uzun Süreli Değişiklikler-Rejenerasyon Sürecindeki Olaylar

Bir önceki bölümde periferik sinir dejenerasyon süreci ayrıntılı olarak tanımlanmıştı. Dejenerasyon süreci müdahale edilmeyen spontan sürecin rutin bir sonucu olsa da aksonal rejenerasyon sınırlı ölçüde kendiliğinden gerçekleşir ve destekleyici uyarılara ihtiyaç duyulur. Aksonal rejenerasyon ile hedefe ilerleyen aksonlar hedefi reinerve eder ve fonksiyonel bağlantılar kurarak hasarlı distal güdük yapısal ve fizyolojik olarak normalleşir.²⁶

Proksimal güdükten çıkan akson filizleri denerve tüplere girip rejenerasyonu başlatmadan önce gizli bir gecikme vardır. Bunun bir nedeni aksonal taşıma yoluyla proteinlerin yavaş yenilenmesi, diğeri ise kondroitin sülfat proteoglikan inhibisyonudur. Endonöral tüp de bozulmuşsa Schwann hücrelerinin yaralanma bölgesine göç etmesi zaman alır. Aksonal filizler proksimal ve distal kısımlar arasında hangi yönde dallanacağına karar veremeyebilir ve bazen proksimal güdüğe doğru yönlendirildiği için distal güdüğe ulaşması oldukça yavaş ve kademeli olabilir.²⁷

Yaralanmadan 2-3 hafta sonra, motor nöronlar aksonlarını rastgele filizlendirir, bazen uygun motor nöronlara ve bazen de uygun olmayan duyuusal liflere doğru filizlenir. Bu uygun olmayan kombinasyon değiştirilemezse 3 hafta sonra sabit kalır. Motor nörona özgü nörotrofik faktörlerin RNA seviyeleri iki hafta içinde zirveye ulaştıktan sonra, sağlam kalan motor nöronlar 10 hafta içinde uygun motor nörona doğru filizlenir.²⁷ Ancak fonksiyonellik kazanmak için rejenerasyonu engelleyen süreçler devam eder. Sinir yaralanmasından sonra fonk-

siyonel iyileşmenin zorluklarından biri aksonların yanlış hedefe yönlendirilmesinin düzeltilmemesi, ikincisi ise nöronal rejeneratif kapasitede uzun süreli bozulma ve kronik denervasyonun aksonal rejenerasyonu azaltmasıdır. Denerve Schwann hücrelerinin büyümeyi teşvik eden fenotipleri zamanla azalır.²⁷

Rejenerasyon Sürecinde Nöroplastisite

Periferik sinir yaralanmasından sonra iyileşme sadece sağlam aksonların filizlenmesiyle desteklenmez. Aynı zamanda spinal kord, beyin sapı, raphe çekirdekleri, talamus ve kortekste farklı seviyelerde fonksiyonel ve yapısal değişiklikler meydana gelir ve haritalama periferden merkeze doğru yeniden düzenlenir.²³ Bu nedenle, motor ve duysal fonksiyonların kazanılmasında, basit bir rejenerasyon tanımının ötesinde alternatif mekanizmaların entegre edilmesi esastır. Bu sürecin doğru yönetilebilmesi için oluşacak nöroplastik değişikliklerin iyi bilinmesi gerekir. Sinir hasarından sonra hızla ortaya çıkan akson filizlenmesi hem uygun hem de uygun olmayan bağlantılar kurar. Tüm bağlantıların uygun şekilde kurulduğunu gösteren tam rejenerasyon sürecinde bile merkezi sinir sisteminde de kalıcı ve hızlı değişiklikler meydana gelir. Rejenerasyon sürecindeki bu merkezi reorganizasyon, inervasyon hatalarını telafi etmeye çalışır. Eğer denervasyon gerçekleşir ve telafi mekanizması devreye girmezse, hatalı bağlantıların merkezi temsili güçlenir ve motor kontrol ve duydaki fonksiyon kronikleşir. Bu durum denervasyon plastisitesi olarak adlandırılır ve rejenerasyona olumsuz yansır. Özellikle yetişkinlerde zayıf plastik kapasite reinervasyon sonrası iyileşmeyi ve rejenerasyon hatalarını azaltır. Bu nedenle olumsuz nöroplastisite uygun tekniklerle bir an önce rejeneratif plastisiteye dönüştürülmelidir.²⁸ Lokal sinir rejenerasyonu için vagal sinir stimülasyonu, sinir büyüme faktörleri, asetilkolin dahil nöromodülatörlerin salınımını uyaran elektrik stimülasyonu gibi uygulamalar sıklıkla kullanılmaktadır.^{23,28}

Nöral gelişim sürecinde var olan akson büyüme mekanizması, yetişkin sinir sisteminde etkinliğini kaybeder ve periferik sinir lezyonu ile yeniden aktive olur. İntrinsik büyüme programlarını aktive ederek aksonların doğru yönlendirilmesi, sinir rejenerasyonuna ve fonksiyonel iyileşmeye katkıda bulunur.^{25,29} Bu süreçte yeni aksonların oluşumu, büyümesi, uzaması ve yönlenebilmesi için ante- ve retrograd iletim söz konusudur.²⁵ Schwann hücreleri aksonal rejenerasyonu kolaylaştırırken, Schwann hücrelerine benzer yapılara farklılaşan kök hücreler nöronların hayatta kalmasını destekleyebilir.^{30,31} Salgılanan büyüme faktörleri [c-Jun, GDNF, BDNF, nörotrofin-3, artemin, NGF, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü vb] sadece aksonal filizlenmeyi değil aynı zamanda kapiller filizlenmeyi de kolaylaştırarak anjiyogenezi destekler.^{30,31} Sinir rejenerasyonunun derecesi, sinirin lokal çevresinin fonksiyonel desteğine bağlıdır, ancak sinir onarım programı çok karmaşıktır.^{21,30,31}

Yüksek miktarda protein sentezi, aksonal filizlenmeyi kolaylaştıran büyüme konilerinin gelişimi için gereklidir.^{21,29} Bir aksonun onarım ve rejenerasyon için 3000 mRNA'nın yanı sıra ribozomlar ve Golgi aparatı içermesi, bunun çok zor olmayacağını göstermektedir. Ancak yaralanma sonrası bölgedeki inflamatuvar kalıntıların temizlenmesi rejenerasyon sürecini hızlandırır. Rejenerasyon günde 1 mm hızla ilerlerken, 1 cm'lik boşlukları doldurabilir. Schwann hücreleri zamanla rejenerasyon sinyallerine yanıt vermeyi bırakırken, distal rejenerasyon şansı azalır, birçok vakada sadece proksimal rejenerasyon sağlanabilir.²⁹

Enerji Tüketimi ve Mitokondriyal Davranış

Periferik sinir hasarından sonra, aksonlar güçlü rejeneratif bir kapasite sergiler. Ancak, bu süreçte gerekli enerjinin sağlanması için en önemli organellerden biri mitokondridir.³² Rejenerasyon süreci sırasında mitokondriyal yoğunluk artarak oksidatif stresi azaltır.^{32,34} Artan mitokondriyal bölünme ile birlikte hasarlı aksonlarda bahsedilen etkilerin kapasitesi artar ve akson iyileşmesi hızlanır.³²



Sinir Rejenerasyon Sürecinde Elektrik Stimülasyonu

Periferik sinir rejenerasyonu merkezi rejenerasyona göre çok daha başarılı olsa da reinervasyonu engelleyen faktörler periferik sinirde rejenerasyon sürecini zorlaştırmaktadır. Cerrahi uygulamalar mutlak rejenerasyon için tek başına yeterli olmamakta, yeni oluşan aksonal filizlenmelerin uzun mesafeler kat ederek hedef organa ulaşması için hızlandırıcı müdahalelere ihtiyaç duyulmaktadır.³⁵ Sinir hasarı sonrası rejenerasyonu hızlandırmak için kullanılan alternatif bir yöntem olan elektrik stimülasyonu, özellikle cerrahi sonrası motor, duyu ve otonom problemlerin tedavisinde kullanılmaktadır.³⁶

Elektrik stimülasyonu ile birlikte uyarılan bölgeden retrograd olarak üretilen aksiyon potansiyelleri intranöronal siklik adenosin monofosfatı (cAMP) artırarak rejeneratif genlerin ve nörotrofik faktörlerin ekspresyonunu ve artışını hızlandırır. Dolayısıyla hasarlı bölgede aksonal filizlenme hızlanır, miyelinizasyon artar ve sonuç olarak rejenerasyon sağlanır.^{35,36}

Elektrik stimülasyonunun yaralanma sonrası erken dönemde kullanılması önemlidir. Ayrıca elektrik stimülasyonunun gecikmiş sinir onarımı sonrasında rejenerasyonu desteklediği bildirilmektedir. Erken dönemde tek seanslık elektrik stimülasyonu uygulamaları bile rejeneratif etkiye sahip olabilmektedir.^{37,38} Onarım bölgesine uygulanan elektrik stimülasyonu, rejenerasyonu uyarmak için kısa süreli ve düşük frekanslı olmalıdır.^{20,27,37} Bir saat boyunca uygulanan 20 Hertz elektrik stimülasyonunun aksonal rejenerasyonu fasilite ettiği bildirilmektedir.^{35,37} Motor sinirlere uygulanan stimülasyonun süresi de "Reinerve Kas Fizyolojisi" bölümünde açıklandığı gibi önemlidir. Motor sinir stimülasyonu günün %5'inden az uygulanırsa kas lifleri hızlı glikolitik liflere dönüşür ve motor sinir stimülasyonu günün %50'sinden fazla uygulanırsa kas lifleri yavaş oksidatif liflere dönüşür.²⁷

Gecikmiş Rejenerasyon

Sinir yaralanmalarından sonra, denervasyonun uzaması, distal güdüğün kollajenizasyonu, mo-

tor son plak kaybı gibi nedenlerle rejenerasyonunun gecikmesi sırasında oluşan fibröz doku, rejenerasyon potansiyelini azaltır ve fonksiyonel iyileşmenin zayıf kalmasına yol açar.¹⁶ Schwann hücrelerinin kronik denervasyonundan sonra, yaralanma bölgesindeki büyüme ortamı bozulur ve hedef organlarda dejeneratif değişiklikler meydana gelir.³⁸ Schwann hücreleri normalde bölgedeki makrofajlarla birlikte distal parçalanmış aksonal yapıların temizlenmesini sağlar. Akson parçaları temizlenemezse, bu parçalar aksonal rejenerasyonu inhibe ederek aksonal büyümenin gecikmesine neden olur.³¹ Zaten günde 1 mm gibi yavaş bir hızla sahip olan periferik sinir rejenerasyon hızı daha da yavaşlar ve nöronların düşük rejeneratif kapasitesi daha da azalır.^{16,37,39}

Proksimal yaralanmalardan sonra daha fazla fonksiyonel iyileşme gerektiren uzun sinirler, daha uzun mesafede aksonal büyüme gerektirir, bu da rejenerasyonu geciktirir. Aksotomi uzar ve kronikleşirse nöronların yenilenme kapasitesi 6 aylık sürede normalin %33'üne düşer.³⁷ Benzer şekilde, uzun süreli denervasyon fonksiyonel iyileşmenin önündeki en büyük engellerden biridir.⁴⁰

Elektrik Stimülasyonu Rejenerasyonu Önerir mi veya Geciktirir mi?

Akson büyümesinin gerçekleşmesi için nörotrofik faktörlerin aktivasyonu esastır. Bu nedenle, elektrik stimülasyonunun sinir rejenerasyonu ile sonuçlanması için BDNF, nörotrofin-4, nörotrofin-5 gibi nörotrofik faktörlerin varlığı gereklidir. Nörotrofik faktörlerin yokluğu veya yaralanma ortamında sodyum kanal blokerlerinin aktivasyonu, retrograd sinyal iletimini engellediği için elektrik stimülasyonunun terapötik etkilerini ortadan kaldırır.⁴¹

Bununla birlikte, elektrik stimülasyonunun akım yoğunluğu, frekans ve süre gibi parametreler açısından optimize edilememesi de rejenerasyonu engelleyici etkilere sahip olabilir. Örneğin, yüksek frekanslı elektriksel uyarılar nöron hasarını artırabilir ve hatta periferik sinir dejenerasyonuna yol açabilir. Galvanik akım uygulamalarında, 4 mili-ampere (mA) fazla akım yoğunluğu da aksonal filizlenmeyi engeller. Elektrik stimülasyonunun uygulama süresi de rejenerasyon üzerinde belirle-

yici faktörlerden biridir. Terapötik fayda elde etmek için elektrik stimülasyonu kısa süreli ve aralıklı olarak uygulanmalıdır. Uzun süreli elektrik akım uygulamaları dozajı artıracağından periferik sinirde rejenerasyonu engeller ve hatta nöronal hasarı bile artırabilir. Bu nedenle yaralanma sonrası elektrik stimülasyonu uygulamalarında periferik sinirdeki rejenerasyon süreci göz önünde bulundurularak akım özellikleri düzenlenmelidir.⁴¹

Kaynaklar

- Phillips JB, Hercher D, Hausner T. (2022), Peripheral nerve tissue engineering and regeneration. 1st ed. Springer. ISBN:978-3030210533.
- Fairbairn NG, Meppelink AM, Ng-Glazier J, Randolph MA, Winograd JM. Augmenting peripheral nerve regeneration using stem cells: A review of current opinion. *World J Stem Cells*. 2015;7(1):11-26. doi:10.4252/wjsc.v7.i1.11
- Benga A, Zor F, Korkmaz A, Marinescu B, Gorantla V. The neurochemistry of peripheral nerve regeneration. *Indian J Plast Surg*. 2017;50(1):5-15. doi:10.4103/ijps.IJPS_14_17.
- Faroni A, Mobasser SA, Kingham PJ, Reid AJ. Peripheral nerve regeneration: Experimental strategies and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;82-83:160-7. doi:10.1016/j.addr.2014.11.010.
- Kimura J. (2013), *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: Principles and practice*. 4th ed. Oxford University Press. ISBN:978-0199738687.
- Chan KM, Gordon T, Zochodne DW, Power HA. Improving peripheral nerve regeneration: From molecular mechanisms to potential therapeutic targets. *Exp Neurol*. 2014;261:826-35. doi:10.1016/j.expneurol.2014.09.006.
- Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, Hazzi C, Stedeford T, Willing A, et al. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. *Exp Neurol*. 2000;164(2):247-56. doi:10.1006/exnr.2000.7389.
- Jiang L, Jones S, Jia X. Stem cell transplantation for peripheral nerve regeneration: Current options and opportunities. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1):94. doi:10.3390/ijms18010094.
- Carp S. (2015), *Peripheral nerve injury: An anatomical and physiological approach for physical therapy intervention*. 1st ed. FA Davis Company. ISBN:978-0803625600.
- DeFrancesco-Lisowitz A, Lindborg JA, Niemi JP, Zigmund RE. The neuroimmunology of degeneration and regeneration in the peripheral nervous system. *Neuroscience*. 2015;302:174-203. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.09.027.
- Muangsanit P, Shipley RJ, Phillips JB. Vascularization strategies for peripheral nerve tissue engineering. *Anat Rec (Hoboken)*. 2018;301(10):1657-67. doi:10.1002/ar.23919.
- Tubbs RS, Rizk E, Shoja M, Loukas M, Barbaro N, Spinner RJ. (2015), *Nerves and nerve injuries: Vol 2: pain, treatment, injury, disease and future directions*. 1st ed. Academic Press. ISBN:9780128026953.
- Robinson LR. How electrodiagnosis predicts clinical outcome of focal peripheral nerve lesions. *Muscle Nerve*. 2015;52(3):321-33. doi:10.1002/mus.24709.
- Navarro X. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration and target reinnervation in animal models: A critical overview. *Eur J Neurosci*. 2016;43(3):271-86. doi:10.1111/ejn.13033.
- Kırdı N. (2016), *Elektroterapide temel prensipler ve klinik uygulamalar*. 2nd ed. Ankara: Hipokrat Kitabevi. ISBN:978-605-9160-03-2.
- Adidharma W, Khouri AN, Lee JC, Vanderboll K, Kung TA, Cederna PS, et al. Sensory nerve regeneration and reinnervation in muscle following peripheral nerve injury. *Muscle Nerve*. 2022;66(4):384-96. doi:10.1002/mus.27661.
- Bulut T, Akgün U, Cıtlak A, Aslan C, Şener U, Şener M. Prognostic factors in sensory recovery after digital nerve repair. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2016;50(2):157-61. doi:10.3944/AOTT.2015.15.0140.
- He B, Zhu Z, Zhu Q, Zhou X, Zheng C, Li P, et al. Factors predicting sensory and motor recovery after the repair of upper limb peripheral nerve injuries. *Neural Regen Res*. 2014;9(6):661-72. doi:10.4103/1673-5374.130094.
- Kuffler DP, Foy C. Restoration of neurological function following peripheral nerve trauma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1-23. doi:10.3390/ijms21051808.
- Gordon T. The physiology of neural injury and regeneration: The role of neurotrophic factors. *J Commun Disorder*. 2010;43(4):265-73. doi:10.1016/j.jcomdis.2010.04.003.
- Terenghi G. Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *J Anat*. 1999;194(1):1-14. doi:10.1046/j.1469-7580.1999.19410001.x.
- Anand P, Birch R. Restoration of sensory function and lack of long-term chronic pain syndromes after brachial plexus injury in human neonates. *Brain*. 2002;125(1):113-22. doi:10.1093/brain/awf017.
- Li C, Liu SY, Pi W, Zhang PX. Cortical plasticity and nerve regeneration after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res*. 2021;16(8):1518-23. doi:10.4103/1673-5374.303008.
- Saunders NR, Dziegielewska KM. (2005), *Degeneration and regeneration in the nervous system*. 1st ed. Harwood Academic Publishers. ISBN:0-203-30448-9.
- Ma CHE, Omura T, Cobos EJ, Latrémolière A, Ghasemlou N, Brenner GJ, et al. Accelerating axonal growth promotes motor recovery after peripheral nerve injury in mice. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4332-47. doi:10.1172/JCI58675.
- Leite APS, Pinto CG, Tibúrcio FC, Sartori AA, de Castro Rodrigues A, Barraviera B, et al. Heterologous fibrin sealant potentiates axonal regeneration after peripheral nerve injury with reduction in the number of suture points. *Injury*. 2019;50(4):834-47. doi:10.1016/j.injury.2019.03.027.
- Gordon T. Peripheral nerve regeneration and muscle reinnervation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8652-76. doi:10.3390/ijms21228652.
- Meyers EC, Kasliwal N, Solorzano BR, Lai E, Bendale G, Berry A, et al. Enhancing plasticity in central networks improves motor and sensory recovery after nerve damage. *Nat Commun*. 2019;10(1):1-14. doi:10.1038/s41467-019-13695-0.
- Nagappan PG, Chen H, Wang DY. Neuroregeneration and plasticity: A review of the physiological mechanisms for achieving functional recovery postinjury. *Mil Med Res*. 2020;7(1):1-16. doi:10.1186/s40779-020-00259-3.
- Saffari S, Saffari TM, Ulrich DJ, Hovius SE, Shin AY. The interaction of stem cells and vascularity in peripheral nerve regeneration. *Neural Regen Res*. 2021;16(8):1510-17. doi:10.4103/1673-5374.303009.



31. Nocera G, Jacob C. Mechanisms of Schwann cell plasticity involved in peripheral nerve repair after injury. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(20):3977-89. doi:10.1007/s00018-020-03516-9.
32. Wang B, Huang M, Shang D, Yan X, Zhao B, Zhang X. Mitochondrial behavior in axon degeneration and regeneration. *Front. Aging Neurosci.* 2021;13(650038):1-17. doi:10.3389/fnagi.2021.650038.
33. Han SM, Baig HS, Hammarlund M. Mitochondria localize to injured axons to support regeneration. *Neuron.* 2016;92(6):1308-23. doi:10.1016/j.neuron.2016.11.025.
34. Kuo CC, Su HL, Chang TL, Chiang CY, Sheu ML, Cheng FC, et al. Prevention of axonal degeneration by perineurium injection of mitochondria in a sciatic nerve crush injury model. *Neurosurg.* 2017;80(3):475-88. doi:10.1093/neuros/nyw090.
35. Geremia NM, Gordon T, Brushart TM, Al-Majed AA, Verge VM. Electrical stimulation promotes sensory neuron regeneration and growth-associated gene expression. *Exp Neurol.* 2007;205(2):347-59. doi:10.1016/j.expneurol.2007.01.040.
36. Zuo KJ, Gordon T, Chan KM, Borschel GH. Electrical stimulation to enhance peripheral nerve regeneration: Update in molecular investigations and clinical translation. *Exp Neurol.* 2020;332:1-12. doi:10.1016/j.expneurol.2020.113397.
37. Gordon T, Eva P, Borschel GH. Delayed peripheral nerve repair: Methods, including surgical 'cross-bridging' to promote nerve regeneration. *Neural Regen Res.* 2015;10(10):1540-44. doi:10.4103/1673-5374.167747.
38. Jivan S, Novikova LN, Wiberg M, Novikov LN. The effects of delayed nerve repair on neuronal survival and axonal regeneration after seventh cervical spinal nerve axotomy in adult rats. *Exp Brain Res.* 2006;170(2):245-54. doi:10.1007/s00221-005-0207-7.
39. Su WF, Wu F, Jin ZH, Gu Y, Chen YT, Fei Y, et al. Overexpression of P2X4 receptor in Schwann cells promotes motor and sensory functional recovery and remyelination via BDNF secretion after nerve injury. *Glia.* 2019;67(1):78-90. doi:10.1002/glia.23527.
40. Jonsson S, Wiberg R, McGrath AM, Novikov LN, Wiberg M, Novikova LN, et al. Effect of delayed peripheral nerve repair on nerve regeneration, schwann cell function and target muscle recovery. *PLoS One.* 2013;8(2):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0056484.
41. Javeed S, Faraji AH, Dy C, Ray WZ, MacEwan MR. Application of electrical stimulation for peripheral nerve regeneration: Stimulation parameters and future horizons. *Interdiscip Neurol.* 2021;24:1-12. doi:10.1016/j.inat.2021.101117.

OX4 Stim

