

Periferik Sinir Yaralanmaları ve Rejenerasyonu

Peripheral Nerve Injuries and Regeneration

Işın ALKAN¹  *Esra* BEKAR²  *Berrin Zuh*al ALTUNKAYNAK³ 

ÖZ

Periferik sinirler merkezi sinir sistemi ve periferik organlar arasındaki motor ve duyu uyarımını sağlayan hedef organda yarıdıkları fonksiyonlara göre isimlendirilen çeşitli sinir liflerinden oluşan sistemdir. Travmalara oldukça açık bulunan periferik sinirlerde farklı sebepler ile yaralanmalar gözlemlenir. Bu şekilde periferik sinirlerde oluşabilecek hasar kişinin motor ve duyu uyarımını olumsuz etkilemektedir. Periferik yaralanmaların ardından periferik sinirde hasara bağlı olarak dejeneratif süreçler başlatılır. Aksonal devamlılığı kesintiye uğratabilecek derecedeki yaralanmalarda aksonda sinir fonksiyonunun devamlılığı için gereken metabolik olaylar gerçekleşemediği için distal kısımlar dejenerasyona uğrar. Periferik sinir rejenerasyonunda Schwann hücre dediferansiyasyonu, proliferasyonu ve remiyelinizasyon önemli rol oynar. Rejeneratif süreç ise oldukça fazla faktörün bir arada çalıştığı bir süreçtir. Bu derlemede, periferik sinirde meydana gelen yaralanmaların ardından gerçekleşen rejenerasyon süreci, ayrıca rejenerasyona etki eden nörotrofik faktörler ve tedavi sürecinde kullanılan farklı metotların etki mekanizmalarına değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: nörotrofik faktör; periferik sinir dejenerasyonu; periferik sinir rejenerasyonu; schwann hücresi

ABSTRACT

Peripheral nerves are a system consisting of various nerve fibers named according to the functions they stimulate in the target organ that provides motor and sensory stimulation between the central nervous system and peripheral organs. Peripheral nerves, which are quite open to trauma, are injured for different reasons. Damage to the peripheral nerves negatively affects the motor and sensory stimulation of the person. After peripheral injuries, degenerative processes are initiated due to damage to the peripheral nerve. In injuries that interrupt the axonal continuity, the distal parts of the axon degenerate because the metabolic events required for the continuity of the nerve function cannot occur in the axon. Schwann cell dedifferentiation, proliferation and remyelination play an important role in peripheral nerve regeneration. The regenerative process is a process where many factors work together. In this review, the regeneration process after peripheral nerve injuries, neurotrophic factors affecting regeneration and the mechanisms of action of different methods used in the treatment process are discussed.

Keywords: neurotrophic factor; peripheral nerve degeneration; peripheral nerve regeneration; schwann cell

Gönderilme tarihi: 28.07.2021; Kabul edilme tarihi: 24.03.2022

¹ Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Nevşehir, Türkiye.

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.

³ Okan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Işın Alkan, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Nevşehir, Türkiye. e-posta: isinsuaydin@gmail.com

Makaleye atf için: Alkan I, Bekar E, Altunkaynak BZ. Periferik sinir yaralanmaları ve rejenerasyonu. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):211-219. DOI:10.46332/aemj.975395

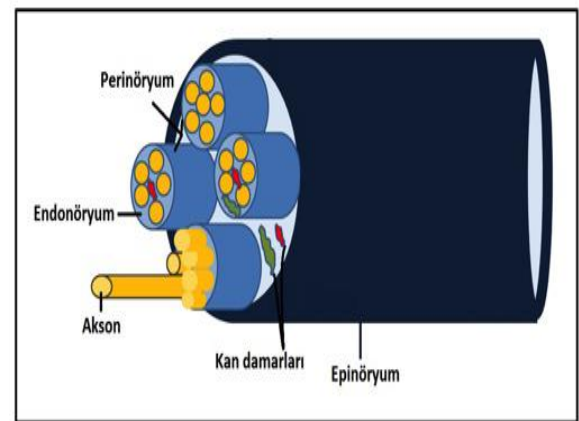
PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ

Periferik sinir sistemi organlar ve merkezi sinir sistemi arasında iletimden sorumlu motor, duyu ve otonomik fonksiyonların düzenlenmesinde görevli viseral, kranial ve spinal sinirler ile nöronların bir araya gelerek oluşturdukları ganglionlardan oluşan sinir sistemidir.¹

Sinir hücreleri hücre gövdesi olan perikaryonlar, perikaryondan çıkan ve mikrotübüller ile desteklenen uzantılar olan dendrit ve aksonlardan meydana gelmektedir. Bu sistem içerisinde sinir hücrelerinin yanı sıra sinir hücrelerini destekleyen uydu hücreleri yer alır. Schwann hücresi sinirin miyelinli hale gelerek, uyarının daha hızlı iletilmesine olanak sağlar. Bir μm 'den büyük çaplı somatik sinir liflerinin hemen hepsi miyelinli iken, 1 μm 'den kısa aksonlar genellikle miyelinsizdir. Sinir lifleri miyelinli ya da miyelinsiz olabilmesine rağmen, periferik sinir sisteminde her sinir lifinde aksonlar mutlaka uç uca dizilmiş Schwann hücreleri ile sarılmışlardır.² Miyelinli sinir liflerinde tek bir akson tek bir Schwann hücresi tarafından çevrelendiğinde ortalama 80 katlı bir miyelin kılıf oluşturmaktadır, miyelinsiz sinirlerde ise tek bir Schwann hücresi akson çapı ortalama 0.15-2 μm olan bir grup aksonu sarmaktadır.¹

Miyelin kılıfın gelişimi gebeliğin 12-18. haftalarında başlamaktadır ve doğum sonrası değişken hızlarda devam etmektedir. Miyelin esas olarak merkezi sinir sisteminde oligodentrositlerin, periferik sinir sisteminde ise Schwann hücrelerinin plazma membranlarından oluşmaktadır. Miyelinin yapısı diğer plazma membranlarına benzemekle birlikte, %75 lipid ve %25 proteinden meydana gelmesi nedeniyle içerik açısından farklıdır.³ Miyelin tabaka içerisinde kolesterol, galaktoserebrosid, sülfatid ve gangliosid bulunur.⁴ Miyelin tabaka içerisinde bulunan lipidlerin %20-30'unu oluşturan kolesterol bu çok tabakalı yapının durağan şekilde kalmasını sağlamaktadır. Periferik sinir sistemi miyelininin %20-30'unu oluşturan proteinler, çoğunlukla glikoprotein yapısındadır. P-glikoprotein (Po), periferik miyelin protein 22 (PMP22), miyelin-asosiyasyon glikoprotein (MAG), epitelyal kadherin ve periaksin baskın olarak bulunan glikoproteinlerdir.⁴

Periferik sinirler ve Schwann hücreleri etraflarını saran bağ dokusu sayesinde bir arada, sabit tutulurlar.⁵ Bağ dokusu, enine kesilmiş bir sinirin kesit alanının %25-85 kadarını oluşturmaktadır ve bu oran sinir ile yer aldığı bölgeye göre değişmektedir. Eklem bölgelerinde bu oranın arttığı bilinmektedir. Periferik sinirler morfolojik ve anatomik yapılarına göre üç ayrı destek bağ dokusu tabakası ile kuşatılmıştır (Şekil 1). Endonöryum tabakası mezoderm kaynaklı gevşek bağ dokusu olup her bir sinir lifini çevrelemektedir. Endonöryum içerisinde mukopolisakkarit temel madde içerisinde yer alan kollajen ve retiküler lifler, fibroblastlar, makrofajlar, mast hücreleri ve kapiller sistemini barındırmaktadır. Çevrelediği alan içerisindeki bölgede sinir işlevleri için uygun bir ortam sağlar.⁶ Perinöryum ise özelleşmiş bağ dokusudur ve yassı perinöral hücreler tarafından oluşturulmuş olan çok katlı bir tabakadır. Perinöryum sinir liflerinin bir araya gelerek oluşturduğu fasikülün etrafını sarar. Perinöryum travmalara karşı bir bariyer görevi görürken; aynı zamanda kan-sinir bariyerinden sorumlu olan yapıdır.⁷ Periferik siniri en dıştan kuşatan bağ dokusu tabakası ise epinöryum adını almaktadır. Epinöryum kollajen tip I-III, elastik lifler, fibroblastlar ve değişen oranlarda yağ dokusundan meydana gelmiştir. Epinöryumun görevi, fasikülleri ekstremitelerdeki travmalardan korumaktır. Bu nedenle özellikle eklem bölgelerinde daha kalın bir yapıya sahiptir.⁶ Fonksiyonel olarak iki tabakadan oluşan epinöryumun derin tabakaları "internal (interfasiküler) epinöryum" olarak adlandırılır ve bu tabaka fasiküllerin etrafını tek tek sararak fasikülleri bir arada tutar. "Eksternal (epifasiküler) epinöryum" ise daha dışta yer alan ve paranöryum olarak da bilinen bağ dokusu yapısında bir kılıftır.⁸



Şekil 1. Periferik sinirin üç boyutlu yapısı izlenmektedir.

1.1. PERİFERİK SINİR SİSTEMİ GELİŞİMİ

Periferik sinir sisteminin gelişimi, transkripsiyon faktörlerinin, nörotrofik faktörlerin rol oynadığı oldukça karmaşık bir mekanizmaya sahiptir. Embriyonun 3. Haftasında nöronal indüksiyon ile başlayan süreçte primitif ektoderm ikiye ayrılır ve orta kısım gelecekteki sinir sistemini oluşturacak bir nöroektodermi oluşturur.⁹ Embriyonun 13. gününde primitif çizginin kranialinde nöral plak oluşur. Nöral plağın oluşması ile nörolasyon başlar ve nöral plak yükselmeye ve nöral katlantıları oluşturmaya başlar.^{5,9} Nöral katlantılar birleşerek nöral tüpü oluşturular. Nöral tüp oluşumuna katılmayan hücreler, tüpün her iki yanında yeni bir hücre grubu olan nöral krest hücrelerini oluşturur. Nöral krest hücreleri farklı olarak periferik sinir sisteminin duyu-sal nöronlarını, postganglionik nöronları, dorsal kök ganglionunun uydu hücrelerini ve otonomik ganglion ile Schwann ve pigment hücrelerini oluştururlar.² Ektodermden kökenli nöral krest hücreleri dorsal, intra-somatik ve ventromedial yönlere doğru göç ederler ve farklı hücreler ile yapıları oluştururlar. Dorsal göç, melanosit oluşumunda, intrasomatik göç, duyu hücrelerinin hücre gövdeleri ve uydu hücrelerinden oluşan dorsal kök ganglionlarının oluşumunda, ventromedial göç ise otonom ganglionların oluşumunda rol oynar.⁹

Erken embriyonik gelişim sürecinde periferik sinirler miyelinsizdir. Nöral krestten köken alan Schwann hücreleri çevreye göç ederek aksonları sarmaya başlarlar. Miyelinizasyon, aksonun genişlemesi ve miyelin proteinlerini kodlayan genlerin ifadesi ile başlar. Miyelinli lifler, gelişimin 21. haftasından itibaren görülebilir. Aksonlar Schwann hücrelerinin -miyelinizasyonu gerçekleştiren fenotipe mi yoksa miyelinizasyon yapmayan tipe mi dönüşeceğine dair sinyalleri barındırırlar.¹ Fetal yaşamın 4. ayında aksonlar birçok kez Schwann hücreleri ile çevrenirler.⁵

2. PERİFERİK SINİR YARALANMALARI

Periferik sinirler bir bağ doku tarafından desteklenelerde mikroanatomi sebebi ile hasarlara karşı oldukça hassas olabilmektedirler. Periferik sinir yaralanmaları çeşitli nedenlerle (gerilme, yırtılma, ezilme vb.) oluşabilmektedir. Burada önemli olan travmanın sinirin iç yapısında oluşturduğu hasarın derecesidir. Yaralanmayla beraber sinirin

distal ve proksimalinde önemli histolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Periferik bir sinirde meydana gelebilecek herhangi bir yaralanma sinir hücresi (sinir lifi) ölümüne yol açmazsa, etkili fonksiyonel bir restorasyonla ya da başarısızlıkla sonuçlanabilecek rejenerasyon süreci başlatılır. Aksonal devamlılığı kesintiye uğratabilecek derecedeki yaralanmalarda aksonda sinir fonksiyonunun devamlılığı için gereken metabolik olaylar gerçekleşemediği için distal kısımlar dejenerasyona uğrar.¹⁰

Periferik sinir yaralanmaları oluş mekanizmasına göre üç tipte incelenebilmektedir;

a) Gerilme tipi yaralanma;

En yaygın görülen yaralanma tipidir.¹¹ Periferik sinirler, endonöryumlarından dolayı elastiktir, fakat sinire uygulanan çekme, sinirin gerilme kapasitesinin üzerine çıkarsa, yaralanma meydana gelebilir ve devamlılık tamamen kaybolabilir. Bununla beraber, çoğu yaralanmalarda devamlılığın genellikle korunduğu görülmüştür.

b) Yırtılma tipi yaralanma;

Ciddi yaralanmaların %30'unu oluşturan ve sinirde kesilme ile karakterize yaralanmalardır. Bu tip yaralanmalarda tam bir kesi olabilmesine rağmen, sıklıkla bazı sinir elemanlarının devamlılığı korunabilir.¹¹ Yırtılma tipi yaralanmalar, kolay bir şekilde oluşturulabildiğinden, araştırmalarda yaygın olarak kullanılan bir modeldir.

c) Ezilme tipi yaralanma;

Yaygın olarak görülen diğer yaralanma türü, ezilme tipi yaralanmalardır. Bu yaralanmada sinirsel elemanların ayrılması veya kopması söz konusu değildir. Ezilme tipi yaralanmalarda, motor ve duyu fonksiyonlarının total kaybı meydana gelebilmektedir ve yapılan çalışmalarda kan sinir bariyerinin bozulduğu, yaklaşık 7. günde aşamalı olarak tekrar düzeldiği gözlenmiştir.¹²

Ezilme tipi yaralanmalarda, mekanik ezilme ve iskemi olmak üzere iki mekanizmanın primer etken olabileceği kabul edilmektedir. Bununla birlikte sinir hasarının oluşumunda hangi mekanizmanın daha önemli olduğu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kısa süreli iskeminin sinir ile-

tim bloğunu nasıl oluşturduğu açık olmamakla birlikte, büyük çaplı miyelinli liflerin, küçük çaplılara oranla daha fazla iskemik etkiye uğradığı gösterilmiştir. Kısa süreli iskemide, değişiklikler genellikle geri dönüşümlüdür. Yapılan çalışmalarda, ezilme tipi yaralanmalarda mekanik deformasyonun etkilerinin daha ön planda olduğunu görüşü ön plana çıkmıştır.^{11,12}

2.1. PERİFERİK SİNİR YARALANMALARI SONUCU OLUŞAN SİNİR DEJENERASYONU

Periferik sinir hasarının derecesi ve meydana geliş mekanizmasına bağlı olarak sinirlerde dejenerasyona kadar ilerleyen mekanizmalar gelişmeye başlar. İletimin bozulmasına sebep olan hafif şiddetli birinci derece yaralanmalarda patolojik değişiklikler sık görülmezken, daha ileri boyutlarda olduğu aksonotomezise eş değer olan ikinci ve daha fazla derecedeki yaralanmalarda yaralanma bölgesinin yanı sıra, bu bölgenin proksimalinde, distalinde ve perikaryonda hem patolojik hem de işlevsel değişiklikler meydana gelir.¹³ Hasar distalindeki tüm miyelinli veya miyelinsiz liflerde seviyesi ne olursa olsun Wallerian dejenerasyon meydana gelir.

Hasarlanmış sinirde perikaryonda çekirdek perifere itilir. Hasarın hemen yanındaki proksimal ve distal segmentler büzülür, aksoplazmada sızma olur, hasarlanmış membran kollabe olur. Hasarlı alana makrofaj infiltrasyonu görülür ve miyelin lizisi gerçekleşerek fagositoz gözlemlenir.¹⁴ Oluşan tüm değişiklikler rejenerasyonun başlamasını tetikleyen yolakları indükler.

3. PERİFERİK SİNİR REJENERASYONU

Rejenerasyonun başlaması için dejeneratif atıkların ortamdaki uzaklaştırılması gerekmektedir. Aksonun proksimal parçasının yaraya yakın bölümü kısa sürede bozunur; atıklar makrofajlar ve Schwann hücreleri tarafından hızlıca fagosite edilirler ve bu yönde rejenerasyonu başlatacak sinyaller ile rejenartif yolak başlatılır. Distal kısımda ise makrofaj infiltrasyonu daha geç olsada atıkların kaldırılmasının ardından rejeneratif süreç başlar. Makrofajlar, Schwann hücrelerini sinir büyümesini kolaylaştırıcı maddeler salgılamaya iten İnterlökin-1'i üretirler, ayrıca de-

nerasyon sırasında meydana gelen perikaryondaki değişiklikler rejeneratif sürecin başlatılmasında önemli rol oynar. Sinir rejenerasyonu proksimaldan distale doğru ilerler.

Hasarlanmayı takiben 24 saat sonra proksimalde yer alan akson ucu aksoplazmik büyüme alanı olan büyüme konisi çıkıntısı oluşturur. Bu koni internal aktin filamentler ile miyozin içerir ve membranında dışa çıkıntı yapan ameboid tarzda kasılan, ileri doğru hareketi sağlayan pekçok filopod bulunur.^{15,16} İleri doğru büyüme akson ucundan proksimale doğru birkaç segmentlik Ranvier boğumundan ve büyüme konisinden dalların filizlenmesiyle birlikte uç kısmın ilerlemesiyle gerçekleşir.^{10,16} 24 saat sonra birkaç sinir filizi yaralanma alanına ulaşır ve gelişen skarın yaralanma alanına penetrasyonu 2. ve 3. günde gerçekleşir. Aksonal filizlenmeye Schwann hücreleri eşlik eder.¹⁷ Membranlar arası geçiş ile internal aktin filamentler kararlı hale gelir ve retraksiyon oluştuğunda büyüme konisi ileri doğru uzar, akson ve içerikleri tutunmuş filopoda doğru itilir ve akson aynı doğrultuda uzar.¹⁸ Bir aksondan birçok filopod sinir fibrilinden aşağı doğru bu şekilde gelişebilir ve gelişigüzel dallanabilir veya geriye kendine doğru büyüyebilir. Hedef organla bir filiz bağlantı kurduğunda diğer filizler dejenere olur ve tek bir akson olgunlaşır.¹⁹ Bu tek akson proksimalden distale Schwann hücreleriyle sarılır ve sadece birkaç aksonun eski endonöral tabakaya girdiği görülür. Periferik sinirlerde yer alan endonöral tüplerin yenilenen aksonlara yol göstermesi ve Schwann hücrelerinin de yardımı ile aksonal rejenerasyon meydana gelir. Rejenere filizler yeni Schwann hücre ara yüzeyi boyunca ilerlerler. Miyelinizasyon ana akson tarafından belirlenir.²⁰ Büyüme yönü ve büyüme konisinin şekli, mekanik faktörlerden etkilenir. İlerlemeyi engelleyen bir skar ilerleyen aksonun büyüme yönünde değişikliklere veya dallanmasına sebep olur.²¹ Ayrıca büyüme konisinin dokuları delerek geçme yeteneğini arttıran proteaz salgıladığı yönünde bilgiler bulunmaktadır.²²

Wallerian Dejenerasyonu sırasında Schwann hücreleri hasarlı alanların yıkımında başrolü oynarken endonöral bağ dokusu tabakasının bazal laminası içerisinde polifere olarak Büngner bantlarını oluştururlar.²³ Bu Schwann hücre sıraları rejenerasyon tomurcukları için rehberlik yaparlar.¹⁵ Sinir lezyonundan sonra 28-35. günler arasında, aksonal büyüme için uygun potansiyel boşluğu daraltan, ek

bir endonöral kollajen tabakası birikimi olur. Tüm bu işlemlerle eş zamanlı olarak aksonun çapı azalır, birim uzunluk başına düşen Schwann hücre sayısı artar. Rejenere aksonun yeniden miyelinizasyonu sonrasında ise bu boşluk azalmış internodal uzunluk olarak yansır.¹⁸

3.1. REJENERASYONDA NÖROTROFİK FAKTÖRLER

Nörotrofik faktörler, nöronların yaşamını devam ettirmesi için ihtiyaç duyduğu bir polipeptid ailesidir.^{24,25} Nörotrofik faktörler akson büyümesinin en önemli uyarıcılarıdır ve yeterli düzeyde salınmazlarsa rejenerasyonda sorunlar izlenmektedir.²⁶ Nörotrofik faktörler üç ana grupta incelenir;

İlk grup; sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kökenli sinir büyüme faktörü (BDNF) ve nörotropin-3,4,5 içeren nörotropinlerden (NT-3, NT4/5) oluşur. NGF ilk ve en iyi bilinen sinir büyüme faktörüdür. NGF, nöronların yaşamını ve gelişmelerini desteklemesinin yanında, sinir yaralanmalarında Schwann hücrelerinin proliferasyonu ve aksonal rejenerasyonda rolü bulunmaktadır.²⁴ NGF nöronlar tarafından retrograd taşıma ile hedef hücrelerden perikaryona taşınır.²⁷ Taşınan NGF embriyonik dorsal gangliyon nöronları, sempatik ve duyu nöronları gibi sinir hücrelerinin gelişim ve yaşamını destekler.^{24,28} NGF'nin in vitro yada in vivo ortamlarda sempatik ve duyu nöronlarında rejenerasyonu arttırdığı tespit edilmiştir.²⁹ Hasarı takiben dejenerasyon sırasında ortama gelen makrofajların salgıladığı interlökinler NGF miktarının artırılmasında indükleyici görev üstlenirler.²⁷ Rejenerasyon sırasında nöronlarda NFG reseptör mRNA seviyesinin arttığı görülmüştür. Ayrıca yapılan birçok çalışma NGF'nin Schwann hücrelerinin fagositoz yeteneklerini indüklediklerini göstermiştir. Böylelikle hasarlı miyelin kılıfların oradan kaldırması hızlandırılır ve rejenerasyon hızı artırılır.³⁰

BDNF nöral hayatta kalmanın düzenlenmesinde ve büyümeyi desteleyen gelişimde oldukça önemlidir.³¹ Özellikle hipokampal nörogenezde ve rejenerasyonda rol oynayan BDNF'nin embriyonik dönemde seviyesinin azalması ya da sentezinin yapılmaması ölümlere yol açmaktadır.^{32,33} Siyatik sinir gibi periferik sinirlerde BDNF mRNA'sı düşük seviyelerde bulunurken hasarın hemen sonrasında bu

seviye artmaya başlar ve artan BDNF seviyesi fonksiyonun geri kazanılmasında oldukça önemli bir rol oynar.³² Bu süreçte BDNF nöronal kaynaklardan salgılanabileceği gibi nöronal olmayan yolaklar üzerinde de sentezlenebilmektedir. Schwann hücrelerinin aksolemma ile temasının kesilmesinin ardından bu hücrelerde BDNF'nin seviyesinin artması ile miyelinizasyon artar, BDNF'nin p75-TrkB reseptörleri ile etkileşimi nöronal hayatta kalma ve nörit büyümesini destekler.³³ Yapılan birçok çalışmada BDNF'nin periferik hasar sonrasında iyileşme sürecini olumlu etkilediği gösterilmiştir.^{34,35} Nörotrofin 3 (NT3), nöral krest hücre göçü ve hayatta kalmasının düzenlenmesinde rol oynayan birkaç molekülden biridir. NGF ve BDNF'nin aksine miyelinizasyon için NT3 miktarının azalması gerekmektedir. Schmitt ve Seidman'ın yaptığı çalışmada hasar sonrasında ekzojen olarak verilen NT3'ün miyelinizasyonu olumsuz etkilediği gösterilmiştir.³⁶

Rejenerasyonda önemli nörotrofik faktörlerin oluşturduğu ikinci grupta ise silyar kökenli sinir büyüme faktörü (CNTF) ve lösemi inhibitör faktör (LIF) bulunur. CNTF interlökin-6 sitokin ailesinin bir üyesidir.³⁷ Duyusal ve motor nöronların hayatta kalmasını artırdığı bilinen CNTF özellikle astrositler ve Schwann hücreleri tarafından eksprese edilmektedir.³⁷ CNTF sağlıklı bir siyatik sinirde yer alan Schwann hücrelerinde hücre sitoplazmasında yüksek yoğunlukta bulunur.^{24,38} CNTF'nin invitro koşullarda, motor nöronların yaşamını desteklediği ve motor nöronların apoptozunu engellediği görülürken; sıçanlarda yapılan çalışmalarda, CNTF'nin aksotomi sonrası motor nöron ölümünü azalttığı, aksotomiden sonra mRNA düzeylerinin belirgin olarak azaldığı, aksonların rejenere olmasından sonra tekrar yükseldiği, periferik sinir sisteminin akson rejenerasyonuna yardım ettiği belirlenmiştir.³⁹ CNTF'nin aksotomiden sonra siyatik sinirde motor fonksiyonel iyileşmeyi arttırdığı düşünülmektedir.

LIF aksonal rejenerasyonda önemli rol oynayan interlökin-6 sınıfında olan bir sitokindir. Literatürde yer alan birçok çalışmada farklı periferik sinirlerde rejenerasyonda olumlu etkileri gösterilmiştir.⁴⁰ LIF nöronlarda erken hasar fenotipini tetiklediği ve rejenerasyon potansiyelini arttırdığı düşünülen bir yaralanma faktörü olarak tanımlanır.⁴¹

Rejenerasyonda rol oynayan bir diğer nörotrofik faktör grubunu ise transforming büyüme faktörü olarak adlandırılan TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 ve glia kökenli sinir büyüme faktörü (GDNF) oluşturur. TGF- β hücre proliferasyonundan, farklılaşmadan ve apoptosisten sorumlu sitokindir.⁴² Sinir sistemi hasarını takiben, TGF-nöronların ve glial hücrelerin davranışını düzenler ve böylece rejeneratif sürece aracılık eder.³⁰ TGF- β 'nın doğrudan kronik olarak zarar görmüş sinirlere in vivo uygulanmasının, uyarılmayan Schwann hücrelerini yeniden aktive ettiği, çoğalmalarını indüklediği ve rejenerasyonla ilişkili proteinlerin ekspresyonunu indüklediği görülmüştür.³⁵ TGF'in artan ekspresyonu bağışıklık tepkisini baskılayarak, hücresel davranışı etkileyerek, nörit büyümesini düzenleyerek ve glial yara oluşumunu teşvik ederek sinir rejenerasyonunu modüle eder.³⁰

Embriyonik sıçan spinal kord motor nöronlarından elde edilen, nörotropin ailesinin diğer bir üyesi olan GDNF'nin aksotomi sonrası motor ve duyu nöronlarında hücre ölümünü azalttığı, ayrıca Schwann hücrelerinde güçlü bir tropik etkiye sahip olduğu bulunmuştur.²⁴ Schwann hücrelerinde GDNF aracılı sinyal kaskadları miyelinasyon, proliferasyon ve göçte önemli bir rol oynar.⁴³

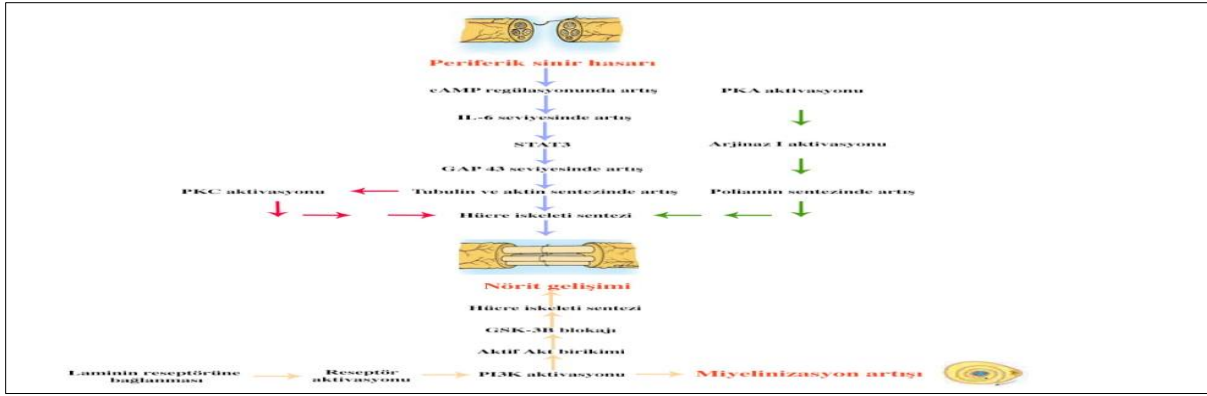
3.2. PERİFERİK SİNİR REJENERASYONUNDA ROL ALAN MOLEKÜLLER VE POTANSİYEL ETKİ MEKANİZMALARI

Aksotomi sonrası çekirdeğin yeni bir mRNA ve üretilen mRNA ile aktin, tubulin gibi sitoskeleton proteinleri üretmesi gerekir. Bu durumda büyüme ile ilişkili proteinler (GAPs) grubunun üretimi artar.⁴⁴ Rejenerasyonda akson gelişirken büyüme konisi yakınında, membranda büyüme ile ilişkili protein GAP 43 fosfoproteini bulunur ve aksotomi sonrasında miktarı 100 kat artar. Büyüyen ve reje-

nere olan nöral membranın iç yüzeyinde bulunan ve aksonal transportu sağlayan bu fosfoproteinler protein kinaz C'nin substratını oluştururlar ve büyüme bölgesinin ilerlemede rol alırlar.⁴⁵

Laminin, fibronektin gibi glikoproteinler rejenerasyon bölgesinin büyümesinde pozitif etkilidir. Bu nedenle bunlara "nörit promoting faktör" (NPF) denir.⁴⁶ Schwann hücresi bazal membranı, laminin gibi NPF içerir ve büyüme konisinde laminin için spesifik reseptörler mevcuttur.⁴⁷ Sinir hücresi adhezyon molekülü (L1), N-cadherin, nöron adhezyon molekülü (NCAM) gibi adhezyon molekülleri gibi Schwann hücre membranında bulunan moleküller rejenerasyona olumlu katkı sağlarlar.⁴⁸ Periferik sinir hasarında intrensek büyüme kapasitesinin aktivasyonu ile (Şekil 2) siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeyi artar ve protein kinaz A (PKA) aktive edilir.⁴⁷ PKA ise Arjinaz I gibi, rejenerasyonla ilişkili genlerin transkripsiyonunu artırır. Arjinaz I periferik hasardan sonra cAMP ve PKA tarafından yüksek düzeyde düzenlenen poliamin sentezini içeren bir enzimdir. Arjinaz I, rejenerasyon için gerekli olan daha ileri gen ekspresyonu veya hücre iskeleti bağlantılarını doğrudan düzenleyebilen poliaminlerin sentezini uyarır.⁴⁷ Yükselen cAMP seviyesi ayrıca IL-6'yı artırır bu da sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT3) aracılığı ile rejenerasyon ile ilişkili genleri uyarır (Şekil 2).⁴⁷ Periferik sinir hasarı ayrıca integrin α 7 β 1, CD44 ve galanin gibi c-Jun transkripsiyon faktörü bağımlı rejenerasyon ile ilişkili gen ekspresyonunu uyarır.⁴⁷

İntraselüler düzenleyicilerden olan PI3K (Fosfatidil inozitol 3 kinaz)'ın sinyal ileti yolağının uyarılması ve güçlendirilmesi miyelin oluşumunu artırır.⁴⁹ Schwann hücrelerindeki hücre siklusunda "siklin D1" anahtar düzenleyici rol oynar ve Schwann hücre proliferasyonu için spesifiktir (Şekil 2).⁵⁰



Şekil 2. Periferik sinir hasarı sonrası rejenerasyonda etkili yolların şeması

Periferik sinir akson rejenerasyonunda, hasar sonrası miyelin debris Schwann hücreleri ve makrofajlar tarafından hızlıca ortamdaki uzaklaştırılır. Schwann hücreleri dedifferansiyasyon olur ve bütün miyelin proteinlerini azaltır. Laminin gibi ECM (ekstraselüler matris proteinleri) proteinleri, büyüme konisindeki integrin reseptörlerine bağlanır ve PI3K'yı aktive eder ve bu lokal olarak aktin-laminin temas bölgesinde "aktive protein kinaz B (AKT)" birikmesine neden olur. Aktive olan AKT fosforile olur ve Glikojen Sentaz Kinaz-3 β (GSK-3 β)'yi inhibe eder. Bunun inhibe olması hücre iskeleti bağlayıcı proteinleri düzenler, hücre iskeleti montajı hızlanır (Şekil 2). Periferik sinir hasarı aynı zamanda nöronal içsel büyüme kapasitesini artırır.⁴⁷

MAG (miyelin ile ilişkili glikoprotein) hem merkezi sinir sistemi hem de periferik sinir sisteminde bulunan iyi tanımlanmış bir transmembran proteinidir.²⁶ MAG'ın miyelinizasyonda erken ekspresyonu, gelişim sırasında miyelinizasyonun başlamasında bir rol oynayabileceği düşüncesine yol açmıştır.²⁶ Oligodendrositler ve Schwann hücreleri, aksonları sarmalamaya başladıklarında MAG ekspresyon ederler.⁵¹ Yapılan çalışmalar MAG'ın nörit büyümesinin major miyelin türevli inhibitörü olduğunu ileri sürmektedir.⁵²

ECM proteinleri ve düzenleyici moleküllerin Schwann hücrelerine etkilerinde; laminin aksonları remiyelinizasyon esnasında ışınal olarak ayırır.⁵¹ Destroglukan ve L-periaksin miyelin kılıf kalınlığını düzenler ve miyelin kılıfı devam ettirir.⁵¹ Doku plazminojen aktivatörü (tPA) /Plazminojen remiyelinizasyonun ilerlemesi için fibrini temizler. Fibrin remiyelinizasyonu engeller.⁵³

Periferik sinir sisteminin steroid reseptörlerine sahip olduğu ve dolayısıyla bu dokuların nöroaktif steroidler için

hedef oldukları bilinmektedir. Yapılan son çalışmalarda, nöroaktif steroidlerin Schwann hücrelerinin proliferasyonunu ve hücre gelişimlerini düzenledikleri açığa çıkarılmıştır. Pregnanolonu, progesterona çeviren P450 scc (sitokrom) ve 3 β -hidroksi steroid dehidrogenaz (3 β -HSD)'in Schwann hücrelerinden salındığı gösterilmiştir.⁵⁴

Yapılan bazı çalışmalarda belli hormonların rejenerasyonda farklı etkilere neden olduğu görülmüştür.⁵⁵ Testesteronun rejenerasyon üzerine etki ettiğini gösteren ve siyatik motor nöronlar kullanılan çalışmada, testosteronun rejenerasyonun geç fazında önemli artışa sebep olurken, erken fazında rejenerasyonda azalışa yol açtığı görülmüştür. Ayrıca progesteron ve tiroid hormonun ortamda bulunması remiyelinizasyonu arttırmaktadır.⁵⁵ Eritropoetin Schwann hücre proliferasyonunu uyarmakta ve Schwann hücrelerinde TNF- α ekspresyonunu azaltmaktadır.⁵⁵

4.TARTIŞMA

Periferik sinir yapısı itibarı ile oldukça fazla hasara uğrayan bir yapıdır. Bir periferik sinirin yaralanması sonrası sinirin distal ve proksimalinde önemli değişiklikler meydana gelir ve bu değişiklikler yaralanmanın derecesine göre farklılık gösterir. Periferik bir sinirde meydana gelebilecek herhangi bir yaralanma sinir hücresi (sinir lifi) ölümüne yol açmazsa, etkili fonksiyonel bir restorasyonla sonuçlanabilecek rejenerasyon süreci başlatılır. Periferik sinir rejenerasyonunda Schwann hücre dediferansiyasyonu, proliferasyonu ve remiyelinizasyon önemli rol oynar.

Rejenerasyon işleminde BDNF, NGF, TGF, GDNF, CDFN ve NT3 rejenerasyonun oluş mekanizmasında işle-yişinde önemli role sahiptirler. NGF ve TGF; nöronların yaşamını ve gelişmelerini desteklemesinin yanında, sinir yaralanmalarında Schwann hücrelerinin proliferasyonu ve aksonal rejenerasyonda rolü bulunmaktadır. BDNF ise nöral hayatta kalma ve büyümeyi desteleyen gelişimde oldukça önemlidir. Aynı şekilde CNTF ile GDNF duysal ve motor nöronların hayatta kalmasını desteklemektedir. Bu iki nörotrofik faktörün tersine ise NT3 miyelizasyonu olumsuz etkilemektedir. Aynı şekilde NPF, NCAM gibi çeşitli nörotrofik maddelerde rejenerasyon işlemi üzerinde etkilidirler.

Çıkar Beyannameesi

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: EB, BZA. Veri toplama/İşleme: IA, EB. Veri analizi ve yorumlama: IA, EB, BZA. Literatür taraması: IA, EB. Yazım: IA, EB. Gözden geçirme ve düzeltme: IA, BZA. Danışmanlık: BZA

KAYNAKÇA

- Önger ME, Altun G, Aydın I, ve ark. Periferik sinir için stereolojik inceleme yöntemi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2014;7(2):56-60.
- Kayhan Kustepe E, Zuhul Altunkaynak B, Alkan I, Kivrak EG, Yıldırım A, Geuna S. Potential Effects of Stem Cells Derived from the Peripheral Nerve and Adipose Tissue after the Nerve Crush Injury in Control and Obese Rats. *J Invest Surg*. 2022;35(5): 1021-1033.
- Atalay FÖ, Üstün H. Periferik sinir sisteminde nöronal dejenerasyon, rejenerasyon ve nörodejeneratif hastalıklarda yeni tedavi modaliteleri. *Fiziksel Tıp*. 2004;7(3):157-162.
- Garbay B, Heape AM, Sargueil F, et al. Myelin synthesis in peripheral nervous system. *Prog Neurobiol*. 2000;61(3):267-304.
- Kaplan AA, Yurt KK, Deniz ÖG, ve ark. Peripheral nerve and diclofenac sodium: molecular and clinical approaches. *J Chem Neuroanat*. 2018;87:2-11.
- Maggi SP, Lowe JB, Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve injury. *Clin Plast Surg*. 2003;30(2):109-126.
- Özmen S. Uç yan sinir anastomozunda alıcı sinir distal ucunda epinörium rezeksiyonunun rejenerasyona etkisi. *Uzmanlık Tezi*. Ankara:Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi;2002.
- Thomas PK, Berthold CH, Ochoa J. Microscopic anatomy of the peripheral nervous system In: Dyck P. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1993:28-80.
- Catala M, Kubis N. Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:29-41.
- Lundborg, G. Nerve injury and repair: Regeneration, reconstruction and cortical remodelling. 2nd. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004:114-155.
- Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus*. 2004;16(5):1-7.
- Hirakawa H, Okajima S, Nagaoka T, et al. Loss and recovery of the blood-nerve barrier in the rat sciatic nerve after crush injury are associated with expression of intercellular junctional proteins. *Exp Cell Res*. 2003;284(2):196-210.
- Sütçü M. Periferik sinir kesisinde farklı onarım zamanlarında melatoninin sinir iyileşmesine olan etkisinin incelenmesi. *Uzmanlık tezi*. Konya:Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı;2010.
- Demiryürek Ş, Demiryürek AT, Babül A. Periferik sinir hasarı ve dejenerasyonu. *FABAD J Pham Sci*. 2002;27:43-53.
- Selzer ME, Regeneration of peripheral nevre In: Sumner AJ. *The physiology of peripheral nerve disease*. Philadelphia: W.B Saunders Company; 1980:358-431.
- Letourneau, P.C. Immunocytochemical evidence for colocalization in neurite growth cones, of actin and myosin and their relationship to cell-substratum adhesions. *Dev Biol*. 1981;85(1):113.
- Son YJ, Thompson WJ. Schwann cell processes guide regeneration of peripheral axons. *Neuron*. 1995;14(1):125-132.
- Geuna S, Raimondo S, Ronchi G, et al., Chapter 3: Histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol*. 2009;87:27-46.
- Spencer PS. Morphology of the injured peripheral nerve. In: Daniel RK, Terzis JK. *Reconstructive microsurgery*. Boston: Little Brown and Company; 1977:342:349.
- Cattin AL, Lloyd AC. The multicellular complexity of peripheral nerve regeneration. *Curr Opin Neurobiol*. 2016;39:38-46.
- Weiss P. The technology of nerve regeneration; a review. Sutureless tubulation and related methods of nerve repair. *Neurosurg*. 1944;1(6):400.
- Krystosek A, Seeds NW. Plasminogen activator release at the neural growth cone. *Science*. 1982;213(4515):1532.
- Waller A. Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibres. *The Royal Society Philos. Trans. R. Soc*. 1850;140:423-429.
- Terenghi G. Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *J Anat*. 1999;194(1):1-14.
- Dai J, Niyazi M, Xie J. Tissue engineering scaffold slowly releasing neurotrophic factors to bridge long peripheral nerve defect. *J Biomater Tissue Eng*. 2022;12(2):329-334.
- Kaptanoğlu E. Omurilik rejenerasyonu ve kök hücre uygulamaları. *Türk Fiz. Tıp Rehab. Derg*. 2008;54(2):38-45.
- Duru S, Kuzeyli K, Ceylanı S, et al. Effect of nerve growth factor on sciatic nerve regeneration following experimental repair. *Türkiye Klinikleri J Med Res*. 1997;15(1):1-5.
- Lee AC, Yu VM, Lowe YB, et al. Controlled release of nerve growth factor enhances sciatic nerve regeneration. *Exp. Neurol*. 2003;184(1):295-303.
- Midha R, Munro CA., Dalton PD, et al. Growth factor enhancement of peripheral nerve regeneration through a novel synthetic hydrogel tube. *J Neurosurg*. 2003;99(3):555-565.
- Li R, Li D, Wu C, et al. Nerve growth factor activates autophagy in Schwann cells to enhance myelin debris clearance and to expedite nerve regeneration. *Theranostics*. 2020;10(4):1649-1677.

31. Gordon T. The role of neurotrophic factors in nerve regeneration. *Neurosurg Focus*. 2009;26(2):3.
32. McGregor CE, English AW. The Role of BDNF in peripheral nerve regeneration: activity-dependent treatments and Val66Met. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:522.
33. Lin G, Zhang H, Sun F, et al. Brain-derived neurotrophic factor promotes nerve regeneration by activating the JAK/STAT pathway in Schwann cells. *Transl Androl Urol*. 2016;5(2):167-175.
34. Vögelin E, Baker JM, Gates J, et al. Effects of local continuous release of brain derived neurotrophic factor (BDNF) on peripheral nerve regeneration in a rat model. *Exp Neurol*. 2006;199(2):348-353.
35. Jiao Y, Palmgren B, Novozhilova E, et al. BDNF increases survival and neuronal differentiation of human neural precursor cells cotransplanted with a nanofiber gel to the auditory nerve in a rat model of neuronal damage. *Biomed Res Int*. 2014;2014:356415.
36. Schmitt JP, Seidman CE. Monogenic Causes of congenital heart disease. In: Kenneth RC ed. *Molecular basis of cardiovascular disease*. 2nd ed. Philadelphia; Elsevier 2004;261-271.
37. Dubový P, Raška O, Klusáková I, et al. Ciliary neurotrophic factor promotes motor reinnervation of the musculocutaneous nerve in an experimental model of end-to-side neurorrhaphy. *BMC Neurosci*. 2011;12(1):58.
38. Makwana M, Raivich G. Molecular mechanisms in successful peripheral regeneration. *FEBS Journal*. 2005;272(11):2628-2638.
39. Newman JP. Ciliary neurotrophic factors enhances peripheral nerve regeneration. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;122(4):399-403.
40. Ogai K, Kuwana A, Hisano S, et al. Upregulation of Leukemia Inhibitory Factor (LIF) during the early stage of optic nerve regeneration in Zebrafish. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e106010.
41. Hart MA, Wiberg M, Terenghi G. Exogenous leukemia inhibitory factor enhances nerve regeneration after late secondary repair using a bioartificial nerve conduit *Br J Plast Surg*. 2003;56(5):444-450.
42. Kubiczkova L, Sedlarikova L, Hajek R, et al. TGF- β – an excellent servant but a bad master. *J Transl Med*. 2012;10:183.
43. Eggers R, de Winter F, Tannemaat MR, et al. GDNF Gene therapy to repair the injured peripheral nerve. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:583184.
44. Shen Y, Mani S, Donovan SL, et al. Growth-Associated Protein-43 Is Required for Commissural Axon Guidance in the Developing Vertebrate Nervous System. *J Neurosci Res*. 2002;22(1):239-247.
45. Fawcett JW, Keynes RJ. Peripheral nerve regeneration. *Annu Rev Neurosci*. 1990;13:43-60.
46. Davis GE, Manthope M, Williams LR, et al. Characterization of a laminin-containing neurite-promoting factor and a neurotrophic factor from peripheral nerve related sources. *Ann NY Acad Sci*. 1986;486:194-205.
47. Chen ZL, Yu W, Strickland S. Peripheral nerve regeneration; a review. *Annual Reviews Inc*. 2007;30:209-233.
48. Widerberg A, Kanje M, Dahlin LB. Tourniquet compression: a non-invasive method to enhance nerve regeneration in nerve grafts. *Neuroreport*. 2002;13(4):371-375.
49. Ogata T, Iijima S, Hoshikawa S, et al. Opposing extracellular signal-regulated kinase and Akt pathways control Schwann cell myelination. *J Neurosci*. 2004;24(30):6724-6778.
50. Kim HA, Pomeroy SL, Whoriskey W, et al. A developmentally regulated switch directs regenerative growth of Schwann cells through cyclin D1. *Neuron*. 2000;26(2):405-478.
51. Masaki T, Matsumura K, Saito F, et al. Expression of dystroglycan and laminin-2 in peripheral nerve under axonal degeneration and regeneration. *Acta Neuropathol (Berlin)* 2000;99(3):289-278.
52. Bracken MB, Shepard M, Holford TR, et al. Methylprednisolone or tirilazad mesilate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury Randomized controlled trial. *J Neurosurg*. 1998;89(5):699-706.
53. Akassoglou K, Yu WM, Akpınar P, et al. Fibrin inhibits peripheral nerve remyelination by regulating Schwann cell differentiation. *Neuron*. 2002;33(6):861-878.
54. Melcangi RC, Cavarretta IT, Ballabio M, et al. Peripheral nerves: a target for the action of neuroactive steroids. *Brain Res Rev*. 2005;48(2):328-338.
55. Li X, Gonias SL, Campana WM. Schwann cells express erythropoietin receptor and represent a major target for Epo in peripheral nerve injury. *Glia*. 2005;51(4):254-278.