

Ekstraselüler Matriks ve Genetik Düzenleyicilerin Spor Yaralanmalarına Etkisi

Cihad Onur Kurhan¹

Recep Aydemir²

Özet

Spor yaralanmaları, yalnızca mekanik yüklenme ve travmatik olaylarla açıklanamayacak kadar karmaşık bir biyolojik altyapıya sahiptir. Bu bağlamda ekstraselüler matriks (ECM), pasif bir yapısal bileşen olmanın ötesinde, doku dayanıklılığını, hücresel yanıtı ve iyileşme kapasitesini belirleyen aktif bir düzenleyici sistem olarak değerlendirilmektedir. Özellikle tendon ve ligament dokularında kollajen organizasyonu, proteoglikan dengesi ve matriks remodeling süreçleri, yaralanma riskinin ortaya çıkışında ve doku bütünlüğünün korunmasında kritik rol oynamaktadır.

Bu bölümde, ECM organizasyonunun genetik ve epigenetik düzenleyicilerle etkileşimi spor yaralanmaları bağlamında ele alınmıştır. COL1A1, COL5A1 ve MMP ailesi gibi genetik belirleyicilerin, bağ dokusunun mekanik özelliklerini ve yeniden yapılanma kapasitesini etkileyerek bireyler arası yaralanma yatkınlığını modüle edebildiği görülmektedir. Bununla birlikte mevcut kanıtlar, bu ilişkinin tek gen etkisiyle açıklanamayacağını; sürecin poligenik, multifaktöriyel ve çevresel uyaranlara açık bir yapıda değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Mekanotransdüksiyon mekanizmaları ile mikroRNA ve diğer epigenetik düzenleyiciler ise, mekanik yüklenme ile biyolojik yanıt arasındaki ilişkiyi açıklayan temel moleküler eksenler olarak öne çıkmaktadır.

Ekstraselüler matriks biyolojisi ile genetik düzenleyicilerin birlikte değerlendirilmesi, spor yaralanmalarının oluşumu, ilerleyişi ve iyileşme süreçlerinin daha doğru anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Bu yaklaşım, bireyselleştirilmiş koruyucu stratejiler ve hedefe yönelik rehabilitasyon modelleri için güçlü bir bilimsel temel sunmaktadır.

1 İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor ABD, E-mail: cihadonurkurhan@gmail.com, Orcid: 0000 0002-1892-6245

2 Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor ABD, E-mail: recep@hotmai.com Orcid: 0000-0003-0189-7051

Giriş

Spor yaralanmaları uzun yıllar boyunca ağırlıklı olarak mekanik yüklenme, travmatik olaylar ve antrenman hataları çerçevesinde ele alınmış olsa da, bu olgunun çok daha karmaşık ve çok katmanlı bir yapıya sahip olduğu ortaya konmuştur (Bahr & Krosshaug, 2005). Benzer antrenman yüklerine ve karşılaştırılabilir çevresel koşullara maruz kalan bireylerde dahi farklı yaralanma paternlerinin gözlenmesi, kas-iskelet sistemi dokularının yalnızca mekanik değil, aynı zamanda biyolojik ve moleküler özelliklerinin de belirleyici olduğunu düşündürmektedir (Collins & Posthumus, 2011). Bu bağlamda ekstraselüler matriks (ECM), klasik anlamda pasif bir yapısal destek unsuru olarak değerlendirilmenin ötesine geçerek, hücresel davranışları yönlendiren ve doku adaptasyonunu şekillendiren aktif bir biyolojik sistem olarak ele alınmaktadır (Frantz et al., 2010). Dolayısıyla spor yaralanmalarını yalnızca dışsal yüklenmelerin bir sonucu olarak değerlendirmek yerine, bu yüklenmelere yanıt veren dokunun içsel organizasyonunu ve biyolojik kapasitesini de dikkate alan bütüncül bir yaklaşımın benimsenmesi gerekmektedir (Kjaer, 2004).

Ekstraselüler matriks, kollajenler, elastik lifler, proteoglikanlar ve adezyon glikoproteinlerinden oluşan karmaşık bir yapı sergilemekte olup, bu yapı dokuların mekanik bütünlüğünü sağlamanın ötesinde hücresel proliferasyon, diferansiyasyon ve migrasyon gibi temel süreçleri de düzenlemektedir (Theocharis et al., 2016). Özellikle tendon ve ligament gibi yüksek çekme kuvvetlerine maruz kalan dokularda tip I kollajenin organizasyonu, kuvvet iletim verimliliğini belirleyen temel faktörlerden biri olarak öne çıkmakta ve bu organizasyondaki bozulmalar mikrohasar birikimi ile ilişkilendirilmektedir (Ricard-Blum, 2011). Bununla birlikte ECM'nin dinamik doğası, sürekli sentez ve yıkım süreçleri arasındaki denge ile korunmakta ve bu denge doku homeostazı ile iyileşme süreçlerinin temelini oluşturmaktadır (Lu et al., 2011). Bu nedenle ekstraselüler matriks, yalnızca yapısal bir bileşen değil, çevresel uyarılara yanıt veren ve hücresel süreçleri yönlendiren aktif bir mikroçevre olarak değerlendirilmelidir (Hynes, 2009).

Ekstraselüler matriks organizasyonunun bir diğer belirleyici boyutu genetik ve epigenetik düzenleyicilerdir; zira matriks bileşenlerinin sentezi ve yeniden yapılanması çok sayıda gen tarafından kontrol edilmektedir (Pickering & Kiely, 2017). Özellikle kollajen sentezinde rol oynayan COL1A1 ve COL5A1 gibi genlerdeki varyasyonların tendon ve ligament dokularının mekanik özelliklerini etkileyerek yaralanma yatkınlığını modüle edebildiği gösterilmiştir (Khoschnau et al., 2008). Bunun yanı sıra ECM remodeling süreçlerinde görev alan matriks metalloproteinazları kodlayan genlerdeki polimorfizmler de doku yıkım ve yeniden yapılanma dengesini etkileyebilmektedir (Raleigh

et al., 2009). Bununla birlikte mevcut kanıtlar, spor yaralanmalarının tek bir gen ile açıklanamayacağını ve bu sürecin poligenik ve multifaktöriyel bir yapı sergilediğini ortaya koymaktadır (September et al., 2007). Bu nedenle genetik faktörler, mutlak belirleyicilerden ziyade, bireylerin mekanik yüklenmelere verdiği biyolojik yanıtın sınırlarını belirleyen bir duyarlılık zemini olarak değerlendirilmelidir (Collins & Posthumus, 2011).

Kas-iskelet sistemi dokularının mekanik yüklenmeye verdiği yanıt, ekstraselüler matriks ile hücreler arasındaki etkileşim üzerinden şekillenmekte ve bu süreç mekanotransdüksiyon olarak tanımlanmaktadır (Wang, 2006). Hücrelerin integrinler aracılığıyla ECM'ye bağlanması, mekanik kuvvetlerin hücre içine aktarılmasını sağlayarak gen ekspresyonunun düzenlenmesine olanak tanımaktadır (Humphries et al., 2019). Uygun düzeyde mekanik yüklenmenin kollajen sentezini artırarak matriks organizasyonunu güçlendirdiği, buna karşın aşırı yüklenmenin matriks metalloproteinaz aktivitesini artırarak ECM yıkımını hızlandırdığı bilinmektedir (Page-McCaw et al., 2007). Bu durum, spor yaralanmalarının çoğu zaman ani bir olaydan ziyade, uzun süreli mikroyapısal bozulmaların birikimi sonucunda ortaya çıktığını düşündürmektedir (Riley, 2004). Nitekim tendinopati ve ön çapraz bağ yaralanmaları gibi klinik tablolar, mekanik yüklenme ile biyolojik yanıt arasındaki dengenin bozulmasının tipik örnekleri arasında yer almaktadır (Sharma & Maffulli, 2005).

Yaralanma sonrası iyileşme süreci de ekstraselüler matriksin yeniden yapılanması ile yakından ilişkili olup, inflamasyon, proliferasyon ve remodeling fazlarını içeren dinamik bir süreç olarak tanımlanmaktadır (Voleti et al., 2012). Bu süreçte oluşan kollajen organizasyonu ve matriks bileşenlerinin kompozisyonu, dokunun nihai mekanik özelliklerini belirlemekte ve iyileşmenin kalitesini doğrudan etkilemektedir (Wynn & Ramalingam, 2012). Bununla birlikte bazı durumlarda fibrotik yanıtın baskın hale gelmesi, fonksiyonel açıdan yetersiz dokuların oluşmasına neden olabilmektedir (Leask & Abraham, 2004). Ayrıca epigenetik düzenleyiciler ve mikroRNA'ların ECM sentezi ve yıkımı üzerinde etkili olduğu ve bu süreçlerin çevresel faktörlerle etkileşim içinde doku yanıtını şekillendirdiği gösterilmiştir (Bird, 2007). Bu durum, genetik yatkınlık ile çevresel maruziyet arasındaki ilişkinin dinamik ve değişken bir yapı sergilediğini ortaya koymaktadır (Jaenisch & Bird, 2003).

Bu bölümün amacı, ekstraselüler matriks ile genetik düzenleyiciler arasındaki etkileşimi spor yaralanmaları bağlamında bütüncül bir perspektifle ele almak ve bu etkileşimin doku biyolojisi, mekanik adaptasyon ve klinik sonuçlar üzerindeki rolünü ortaya koymaktır. Bu doğrultuda öncelikle ekstraselüler matriksin biyolojik özellikleri incelenecek, ardından tendon ve ligament dokularında matriks organizasyonunun mekanik işlevle ilişkisi ele alınacaktır.

Daha sonra genetik varyasyonlar ve mekanotransdüksiyon süreçleri üzerinden konu derinleştirilecek ve son olarak klinik yansımalar ile bireyselleştirilmiş yaklaşımlar tartışılacaktır. Bu yaklaşımın, spor yaralanmalarına yönelik geleneksel mekanik paradigmanın ötesine geçerek moleküler biyoloji ile klinik uygulamaları entegre eden daha hedefe yönelik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. Ekstraselüler Matrisin Biyolojisi

Ekstraselüler matris (ECM), yalnızca hücreleri çevreleyen pasif bir yapı değil, aynı zamanda hücre davranışlarının düzenlenmesinde aktif rol oynayan dinamik ve çok bileşenli bir mikroçevre olarak tanımlanmaktadır (Frantz et al., 2010). Bu kompleks yapı; kollajenler, elastin lifleri, proteoglikanlar ve adezyon glikoproteinleri gibi çeşitli makromoleküllerden oluşmakta olup, dokuların mekanik bütünlüğünü sağlarken aynı zamanda hücrel sinyalizasyon süreçlerine doğrudan katılım göstermektedir (Theocharis et al., 2016). ECM'nin biyolojik işlevi yalnızca yapısal destekle sınırlı kalmamakta, hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve migrasyonu gibi temel süreçlerin düzenlenmesinde belirleyici bir rol üstlenmektedir (Hynes, 2009). Bu bağlamda, ECM ile hücreler arasındaki etkileşimler çoğunlukla integrin reseptörleri aracılığıyla gerçekleşmekte ve bu etkileşimler hücre içi sinyal yollarını aktive ederek gen ekspresyonunu şekillendirmektedir (Humphries et al., 2019). Kollajenler, ECM'nin en baskın protein ailesini oluşturmaktadır olup özellikle tip I kollajen, tendon ve ligament gibi bağ dokularında yüksek oranda bulunarak dokuların çekme dayanıklılığını belirlemektedir (Ricard-Blum, 2011). Buna karşın proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar, su tutma kapasiteleri sayesinde ECM'ye viskoelastik özellik kazandırmakta ve mekanik yüklerin absorbe edilmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Iozzo & Schaefer, 2015). Ayrıca fibronectin ve laminin gibi adezyon glikoproteinleri, hücrelerin ECM'ye bağlanmasını sağlayarak hücrel organizasyonu ve doku mimarisini stabilize etmektedir (Pankov & Yamada, 2002). ECM'nin dinamik doğası, sürekli olarak sentez ve yıkım süreçlerinin dengesi ile korunmakta olup bu denge özellikle matris metalloproteinazlar (MMP'ler) ve onların inhibitörleri (TIMP'ler) tarafından düzenlenmektedir (Page-McCaw et al., 2007). Bu remodeling süreci, normal doku homeostazının korunmasında hayati öneme sahipken, aynı zamanda yaralanma sonrası iyileşme süreçlerinin de temelini oluşturmaktadır (Lu et al., 2011). ECM'nin biyomekanik özellikleri ile biyokimyasal sinyalleri arasındaki etkileşim, hücrelerin çevresel uyarılara verdiği yanıtı belirleyen mekanotransdüksiyon süreçlerinin merkezinde yer almakta ve bu durum özellikle kas-iskelet sistemi dokularında fonksiyonel adaptasyon açısından kritik bir önem taşımaktadır (Discher et al., 2005).

2.1 Ekstraselüler matriks bileşenlerinin spor yaralanmalarıyla ilişkili biyomekanik ve biyolojik etkileri

Ekstraselüler matriks bileşenlerinin yalnızca yapısal organizasyonu değil, aynı zamanda bu yapıların biyomekanik stres altında gösterdiği davranış biçimi, spor yaralanmalarının oluşumunda belirleyici bir rol oynamaktadır (Thorpe et al., 2015). Özellikle tendon ve ligament dokularında kollajen liflerin hizalanma derecesi ve çapraz bağlanma yoğunluğu, dokunun tekrarlayan yüklenmelere karşı verdiği yanıtı doğrudan etkileyerek mikroyaralanmaların birikimini belirlemektedir (Kannus, 2000). Bu bağlamda, tip I kollajenin yüksek organizasyon düzeyi sağlıklı dokularda optimal kuvvet iletimine olanak tanırken, kollajen yapısındaki düzensizlikler yük dağılımında heterojenliğe yol açarak lokal stres artışına neden olmaktadır (Screen et al., 2015). Kollajen tip III'ün ise özellikle yaralanma sonrası erken dönemde artış göstermesi, hızlı ancak mekanik açıdan daha zayıf bir matriks oluşumuna neden olmakta ve bu durum dokunun yeniden yaralanmaya açık hale gelmesine katkıda bulunmaktadır (Frank, 2004). Proteoglikanlar, özellikle tendon dokusunda düşük oranda bulunmalarına rağmen, su içeriğini düzenleyerek kollajen lifler arasındaki kaymayı kolaylaştırmakta ve böylece dokunun viskoelastik davranışını modüle etmektedir (Robinson et al., 2004). Ancak proteoglikan içeriğindeki artış, özellikle tendinopatik dokularda gözlemlenen mukoid dejenerasyon ile ilişkilendirilmekte ve bu durum matriks organizasyonunun bozulduğunu göstermektedir (Riley, 2004). Benzer şekilde, decorin ve biglycan gibi küçük proteoglikanların kollajen fibril oluşumunu düzenleyici etkilerindeki değişiklikler, fibril çapında heterojenliğe yol açarak mekanik dayanıklılığın azalmasına neden olabilmektedir (Zhang et al., 2006). ECM'nin adezyon glikoproteinlerinden biri olan fibronectin, özellikle yaralanma sonrası dönemde artış göstererek hücre migrasyonunu ve doku yeniden yapılanmasını desteklemektedir, ancak bu artışın kronikleşmesi fibrotik süreçlerin gelişmesine katkıda bulunabilmektedir (To & Midwood, 2011). Laminin ise kas dokusunda hücre-ECM etkileşimlerini düzenleyerek kas liflerinin stabilitesini sağlamakta ve bu yapıdaki bozulmalar kas yaralanmalarına yatkınlığı artırabilmektedir (Yurchenco, 2011). Elastin liflerinin bütünlüğü de özellikle dinamik ve tekrarlayan yüklenmelere maruz kalan dokularda kritik öneme sahip olup elastik geri dönüş kapasitesinin azalması, dokunun enerji depolama ve geri kazanım özelliklerini olumsuz yönde etkilemektedir (Thorpe et al., 2015). ECM bileşenlerinin bu yapısal ve fonksiyonel özellikleri, yalnızca yaralanmanın oluşumunu değil, aynı zamanda iyileşme sürecinin kalitesini de belirlemektedir (Wang, 2006). Yaralanma sonrası ECM'de meydana gelen yeniden yapılanma sürecinde, kollajen organizasyonu, proteoglikan içeriği ve glikoprotein ekspresyonu gibi parametrelerdeki değişiklikler, dokunun eski biyomekanik

özelliklerine ne ölçüde dönebileceğini belirleyen temel faktörler arasında yer almaktadır (Sharma & Maffulli, 2005). Dolayısıyla ekstraselüler matris bileşenlerinin dengesi, yalnızca doku bütünlüğünün korunmasında değil, aynı zamanda sporcularda yaralanma riskinin belirlenmesi ve iyileşme sürecinin optimize edilmesi açısından da merkezi bir öneme sahiptir (Kannus, 2000).

2.2 Ekstraselüler matrisin dinamik yapısı ve yeniden yapılanma süreçleri

Ekstraselüler matris, statik bir yapı olmaktan ziyade sürekli olarak sentez ve yıkım süreçleri arasında dengede tutulan dinamik bir sistemdir ve bu özellik, dokuların çevresel streslere adapte olabilmesini mümkün kılmaktadır (Lu et al., 2011). Bu dinamik denge, başta matris metalloproteinazlar (MMP'ler) ve onların inhibitörleri olan doku inhibitörleri (TIMP'ler) tarafından düzenlenmekte olup, ECM'nin bütünlüğü bu iki sistem arasındaki hassas dengeye bağlıdır (Page-McCaw et al., 2007). MMP'ler, kollajenler ve diğer matris bileşenlerini parçalayan çinko-bağımlı enzimler olarak görev yapmakta ve özellikle hasar görmüş dokuların temizlenmesi ile yeniden yapılanma süreçlerinde kritik rol oynamaktadır (Visse & Nagase, 2003). Buna karşılık TIMP'ler, MMP aktivitesini sınırlayarak aşırı matris yıkımını engellemekte ve böylece doku homeostazının korunmasına katkıda bulunmaktadır (Brew & Nagase, 2010). Normal fizyolojik koşullarda ECM turnover süreci dengeli bir şekilde ilerlerken, bu dengenin bozulması durumunda patolojik değişiklikler ortaya çıkmakta ve bu durum özellikle sporcularda kronik yaralanmaların gelişiminde önemli bir faktör haline gelmektedir (Riley, 2004). Örneğin, aşırı mekanik yüklenme sonucunda MMP aktivitesinde artış meydana gelmekte ve bu durum kollajen yapısının parçalanmasına yol açarak tendon dokusunun zayıflamasına neden olmaktadır (Wang, 2006). Bu süreç, özellikle tekrarlayan mikrotravmaların biriktiği durumlarda daha belirgin hale gelmekte ve ECM'nin yapısal organizasyonunun bozulması ile sonuçlanmaktadır (Sharma & Maffulli, 2005). Yaralanma sonrası ECM yeniden yapılanması üç temel fazda incelenmektedir; inflamasyon, proliferasyon ve remodeling fazları, bu süreçlerin her biri matris bileşenlerinin farklı düzeylerde yeniden düzenlenmesini içermektedir (Voleti et al., 2012). İnflamasyon fazında hasarlı dokudan salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, fibroblast ve diğer hücrelerin bölgeye göçünü uyarak ECM sentezinin başlangıcını tetiklemektedir (Marsolais et al., 2001). Proliferasyon fazında fibroblast aktivitesi artmakta ve özellikle tip III kollajen sentezi ön plana çıkarak hızlı ancak mekanik olarak zayıf bir matris oluşmaktadır (Sharma & Maffulli, 2005). Remodeling fazında ise bu geçici matris yapısı daha organize bir hale gelmekte ve tip I kollajen sentezi artarak dokunun mekanik dayanıklılığı yeniden kazanılmaktadır (Voleti et

al., 2012). Ancak bu yeniden yapılanma sürecinin her zaman optimal şekilde gerçekleşmediği ve bazı durumlarda düzensiz kollajen organizasyonu ile karakterize fibrotik dokuların oluştuğu bilinmektedir (Wynn & Ramalingam, 2012). Fibrozis gelişimi, ECM'nin aşırı birikimi ile sonuçlanmakta ve bu durum dokunun elastikyetini azaltarak fonksiyonel kapasitenin düşmesine yol açmaktadır (Wynn & Ramalingam, 2012). Bununla birlikte, büyüme faktörleri özellikle TGF- β , ECM sentezini artırarak iyileşme sürecini desteklerken, aşırı aktivasyonu fibrotik yanıtın gelişmesine katkıda bulunabilmektedir (Leask & Abraham, 2004). Mekanik yüklenme, ECM yeniden yapılanmasını yönlendiren en önemli dışsal faktörlerden biri olarak kabul edilmekte olup uygun düzeyde uygulandığında matriks organizasyonunu güçlendirirken, aşırı ya da yetersiz yüklenme bu sürecin bozulmasına neden olabilmektedir (Wang, 2006). Dolayısıyla ECM remodeling süreci, genetik faktörler, biyokimyasal sinyaller ve mekanik uyarıların birlikte etkilediği karmaşık bir denge sistemi olarak değerlendirilmelidir ve bu denge spor yaralanmalarının oluşumu ve iyileşme sürecinin kalitesi açısından kritik öneme sahiptir (Lu et al., 2011).

3. Tendon ve ligament dokularında ekstraselüler matriks organizasyonu ve mekanik işlevin yapısal temelleri

Tendon ve ligament dokuları, yoğun düzenli bağ dokusunun özelleşmiş formları olarak kabul edilmekte olup, bu dokuların biyomekanik özellikleri büyük ölçüde ekstraselüler matriksin hiyerarşik organizasyonuna dayanmaktadır (Kannus, 2000). Her iki doku benzer moleküler bileşenlere sahip olmasına rağmen, üstlendikleri fonksiyonel roller nedeniyle matriks organizasyonları belirgin farklılıklar göstermektedir (Frank, 2004). Tendonlar esas olarak kas tarafından üretilen kuvveti kemiğe iletmek üzere özelleşmiş yapılarırken, ligamentler eklem stabilitesini sağlamak ve hareketi kontrol etmek üzere daha kompleks yüklenme paternlerine uyum sağlayacak şekilde organize olmaktadır (Frank, 2004). Bu fonksiyonel farklılık, kollajen liflerin yönlenmesi, matriks yoğunluğu ve elastik bileşenlerin dağılımı gibi birçok yapısal özelliği doğrudan etkilemektedir (Screen et al., 2015). Tendon dokusunda ekstraselüler matriksin büyük çoğunluğunu tip I kollajen oluşturmakta ve bu kollajen fibrilleri mikrofibrillerden başlayarak fibril, lif ve fasikül düzeyine kadar uzanan çok katmanlı bir organizasyon göstermektedir (Kannus, 2000). Bu hiyerarşik yapı yalnızca yüksek çekme dayanımı sağlamakla kalmamakta, aynı zamanda farklı yönlerden gelen mekanik yüklerin dokuda dengeli bir şekilde dağıtılmasına olanak tanımaktadır (Screen et al., 2015). Kollajen fibrillerin tam anlamıyla paralel olmaması ve belirli düzeyde dalgalı (crimp) bir yapı sergilemesi, tendonun yüklenme sırasında elastik davranış göstermesine katkıda bulunmaktadır (Kannus, 2000). Bu crimp yapısı, düşük düzeydeki yüklenmelerde enerjinin

absorbe edilmesini sağlarken, daha yüksek yüklenmelerde kollajen liflerin gerilerek maksimum kuvvet iletimine olanak tanınmasına yardımcı olmaktadır (Wang, 2006). Ligament dokusunda ise kollajen organizasyonu daha heterojen olup, lifler farklı yönlere hizalanarak çok eksenli streslere karşı direnç oluşturacak şekilde düzenlenmiştir (Frank, 2004). Bu durum, ligamentlerin yalnızca çekme kuvvetlerine değil, aynı zamanda rotasyonel ve kesme kuvvetlerine karşı da dayanıklı olmasını sağlamaktadır (Frank, 2004). Ligamentlerde elastin liflerinin tendonlara kıyasla daha belirgin olması, bu dokuların deformasyon sonrası eski uzunluklarına dönebilme kapasitesini artırmaktadır (Thorpe et al., 2015). Tendon ve ligament dokularının matris bileşimi yalnızca kollajen liflerden ibaret olmayıp, proteoglikanlar ve glikoproteinler gibi non-kollajenöz bileşenler de bu yapının önemli bir parçasını oluşturmaktadır (Screen et al., 2015). Decorin ve biglycan gibi küçük proteoglikanlar, kollajen fibril oluşumunu düzenleyerek fibril çapı ve organizasyonunun kontrol edilmesinde kritik rol oynamaktadır (Zhang et al., 2006). Bu proteoglikanların yapısal düzenleyici etkilerindeki değişiklikler, kollajen organizasyonunu bozarak dokunun mekanik dayanıklılığını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Zhang et al., 2006). Ayrıca interfasciküler matris olarak adlandırılan ve fasiküller arasındaki kaymayı sağlayan yapı, tendonun viskoelastik davranışında belirleyici bir rol oynamaktadır (Thorpe et al., 2015). Bu bölgedeki proteoglikan ve elastin içeriği, özellikle enerji depolayan tendonlarda mekanik performansın korunması açısından kritik öneme sahiptir (Thorpe et al., 2015). Enerji depolayan tendonlar, yüklenme sırasında elastik enerji depolayıp boşalma sırasında bu enerjiyi geri vererek hareket ekonomisini artırmaktadır (Wang, 2006). Bu süreçte matris organizasyonundaki küçük bozulmalar dahi enerji transferinde verimsizliğe yol açarak mikroyaralanmaların birikmesine neden olabilmektedir (Sharma & Maffulli, 2005). Ligament dokusunda ise matris organizasyonundaki düzensizlikler, eklem stabilitesinin azalmasına ve özellikle ani yön değişiklikleri sırasında yaralanma riskinin artmasına neden olmaktadır (Frank, 2004). Ön çapraz bağ gibi yapılarda kollajen liflerin organizasyonu ve matris bütünlüğü, ligamentin mekanik dayanıklılığını belirleyen temel faktörler arasında yer almaktadır (Haslauer et al., 2014). Yaralanma sonrası dönemde tendon ve ligament dokularında ekstraselüler matrisin organizasyonu önemli ölçüde değişmekte ve bu değişiklikler genellikle daha düzensiz ve mekanik olarak daha zayıf bir yapı ile sonuçlanmaktadır (Sharma & Maffulli, 2005). Özellikle ligament iyileşmesinde oluşan skar dokusunun, orijinal dokunun biyomekanik özelliklerini tam olarak karşılayamaması, yeniden yaralanma riskinin artmasına neden olmaktadır (Frank, 2004). Benzer şekilde tendon iyileşmesi sırasında kollajen liflerin hizalanmasındaki bozukluklar ve tip III kollajen oranındaki artış, dokunun uzun vadeli dayanıklılığını azaltmaktadır

(Sharma & Maffulli, 2005). Bu nedenle tendon ve ligament dokularında ekstraselüler matriks organizasyonu, yalnızca doku yapısının bir özelliği değil, aynı zamanda yaralanma riski, iyileşme kalitesi ve fonksiyonel performansın belirleyicisi olarak değerlendirilmelidir (Screen et al., 2015). Bu bağlamda, matriks organizasyonunu şekillendiren biyolojik süreçlerin anlaşılması, spor yaralanmalarının önlenmesi ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir (Wang, 2006).

4. Genetik düzenleyiciler ve polimorfizmler bağlamında ekstraselüler matriks organizasyonunun bireysel farklılıkları

Ekstraselüler matriksin yapısı ve organizasyonu, yalnızca çevresel yüklenmelerin bir sonucu olarak şekillenmemekte, aynı zamanda genetik düzeyde belirlenen biyolojik süreçlerin doğrudan bir yansıması olarak ortaya çıkmaktadır (September et al., 2007). Bu durum, benzer antrenman yüklerine maruz kalan bireyler arasında neden farklı yaralanma profilleri gözlemlendiğini açıklamada genetik faktörlerin önemini ön plana çıkarmaktadır (September et al., 2007). Özellikle bağ dokusu bütünlüğünü belirleyen kollajen proteinlerini kodlayan genlerdeki varyasyonlar, tendon ve ligament dokularının mekanik özelliklerini etkileyerek yaralanma yatkınlığını modüle edebilmektedir (Collins & Posthumus, 2011). Bu bağlamda en çok çalışılan genlerden biri olan COL1A1, tip I kollajen sentezinde rol oynayan temel genlerden biri olarak kabul edilmekte ve bu gen üzerindeki polimorfizmlerin bağ dokusu dayanıklılığı ile ilişkili olduğu gösterilmektedir (Khoschnau et al., 2008). COL1A1 genindeki belirli varyasyonların, kollajen fibril organizasyonunu etkileyerek tendon ve ligamentlerin mekanik stabilitesini değiştirebildiği ve bunun da yaralanma riskine yansıdığı bildirilmektedir (Khoschnau et al., 2008). Buna benzer şekilde COL5A1 geni, kollajen fibrillojeniz sürecinde düzenleyici rol oynayan tip V kollajeni kodlamakta ve bu genin özellikle tendon yaralanmaları ile güçlü bir ilişki gösterdiği ortaya konmuştur (September et al., 2009). COL5A1 genindeki rs12722 gibi polimorfizmler, kollajen fibril çapı ve düzenlenmesini etkileyerek tendon dokusunun esneklik ve dayanıklılık özelliklerini değiştirebilmektedir (Posthumus et al., 2009). Bu değişiklikler, özellikle tekrarlayan yüklenmelere maruz kalan sporculara mikroyaralanmaların birikmesine ve kronik tendinopati gelişimine zemin hazırlayabilmektedir (Collins & Posthumus, 2011). Kollajen genlerinin yanı sıra, ekstraselüler matriksin yeniden yapılanmasında rol oynayan enzimleri kodlayan genler de yaralanma riskinin belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir (Raleigh et al., 2009). Bu noktada MMP3 geni, matriks metalloproteinaz-3 enzimini kodlayarak ECM bileşenlerinin yıkımında görev almakta ve bu gen üzerindeki varyasyonların doku remodeling süreçlerini etkilediği bilinmektedir (Raleigh

et al., 2009). MMP3 genindeki belirli polimorfizmlerin, ECM yıkım hızını değiştirerek tendon ve ligament dokularının yapısal bütünlüğünü etkileyebileceği ve bunun da yaralanma yatkınlığı ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Raleigh et al., 2009). Bu durum, ECM'nin yalnızca yapısal değil aynı zamanda sinyal iletiminde aktif rol oynayan bir sistem olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır (Hynes, 2009). Bununla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalar, ekstraselüler matris biyolojisinin yalnızca kollajen ve matris yıkım enzimleriyle sınırlı olmadığını, vasküler yanıt ve iyileşme kapasitesiyle ilişkili biyolojik yolların da bu tabloya katkı sunabileceğini düşündürmektedir (Collins & Posthumus, 2011). Özellikle iyileşme biyolojisinde rol oynayan vasküler düzenleyici yolların, doku vaskülarizasyonu ve onarım kalitesi üzerinden yaralanma fenotipini etkileyebileceği düşünülmektedir; ancak bu alandaki kanıtların kollajen genleri kadar tutarlı olmadığı da vurgulanmalıdır (Collins & Posthumus, 2011). Bu nedenle, vasküler yanıtla ilişkili genetik farklılıkların yaralanma riski ve iyileşme dinamikleri üzerinde etkili olabileceği öne sürülse de, mevcut literatürde bu ilişkinin henüz tam anlamıyla netleşmediği kabul edilmektedir (Collins & Posthumus, 2011). Ancak mevcut literatür incelendiğinde, bu genetik ilişkilerin her popülasyonda aynı şekilde gözlenmediği ve sonuçların sıklıkla çelişkili olabildiği görülmektedir (Collins & Posthumus, 2011). Bu durum, spor yaralanmalarının genetik temelini poligenik ve multifaktöriyel bir yapıya sahip olduğunu göstermekte ve tek bir gen üzerinden risk değerlendirmesi yapılmasının yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir (September et al., 2007). Ayrıca çevresel faktörler, antrenman yükü, biyomekanik özellikler ve epigenetik düzenleyiciler gibi unsurların da bu genetik altyapı ile etkileşim içerisinde olduğu unutulmamalıdır (Pickering & Kiely, 2017). Dolayısıyla ekstraselüler matris organizasyonunun genetik belirleyicileri, sabit bir kaderden ziyade çevresel uyaranlarla sürekli etkileşim halinde olan dinamik bir sistem olarak değerlendirilmelidir (Pickering & Kiely, 2017). Bu bakış açısı, spor yaralanmalarının yalnızca genetik yatkınlıkla açıklanamayacağını, ancak genetik faktörlerin bireysel risk profilinin önemli bir bileşeni olduğunu ortaya koymaktadır (Collins & Posthumus, 2011). Genetik polimorfizmler ekstraselüler matrisin yapısını ve fonksiyonunu etkileyerek sporcularda yaralanma riskini modüle eden önemli biyolojik faktörler arasında yer almakta, ancak bu etkilerin çok faktörlü bir sistem içerisinde değerlendirilmesi gerekmektedir (September et al., 2007; Collins & Posthumus, 2011).

5. Mekanotransdüksiyon süreçleri bağlamında genetik düzenleyiciler ile ekstraselüler matris etkileşimi

Kas-iskelet sistemi dokularında ekstraselüler matrisin yalnızca yapısal bir destek unsuru olmadığı, aynı zamanda mekanik uyaranların biyokimyasal sinyallere dönüştürülmesinde aktif rol oynayan bir düzenleyici sistem olduğu

giderek daha açık bir şekilde ortaya konmaktadır (Wang, 2006). Bu dönüşüm süreci, mekanotransdüksiyon olarak tanımlanmakta ve hücrelerin mekanik yüklenmelere verdiği yanıtın gen ekspresyonu düzeyinde şekillenmesini sağlamaktadır (Humphrey et al., 2014). Tendon ve ligament dokularında bulunan fibroblast benzeri hücreler, özellikle integrinler aracılığıyla ekstraselüler matriks ile bağlantı kurmakta ve bu bağlantı sayesinde mekanik sinyalleri hücre içine iletmektedir (Humphries et al., 2019). Integrin aracılı bu sinyal iletimi, hücre iskeleti ile ECM arasında fiziksel bir köprü oluşturarak mekanik yüklerin doğrudan hücresel yanıt mekanizmalarına aktarılmasını mümkün kılmaktadır (Hynes, 2002). Bu süreçte aktive olan sinyal yolları arasında özellikle MAPK, TGF- β ve FAK (focal adhesion kinase) gibi yollar yer almakta ve bu yollar hücresel proliferasyon, diferansiyasyon ve matriks sentezini düzenlemektedir (Humphrey et al., 2014). Mekanik yüklenmenin şiddeti, süresi ve yönü, bu sinyal yollarının aktivasyon düzeyini belirleyerek ekstraselüler matriks bileşenlerinin sentez ve organizasyonunu doğrudan etkilemektedir (Wang, 2006). Bu nedenle uygun düzeyde mekanik yüklenme, tendon ve ligament dokularında kollajen sentezini artırarak matriks organizasyonunun güçlenmesine katkıda bulunurken, aşırı yüklenme bu sürecin bozulmasına neden olabilmektedir (Kjaer, 2004). Aşırı mekanik stres altında, matriks metalloproteinazların ekspresyonunda artış meydana gelmekte ve bu durum ECM yıkımının sentezden daha baskın hale gelmesine yol açmaktadır (Riley, 2004). Bunun sonucunda kollajen fibril organizasyonu bozulmakta ve dokunun mekanik dayanıklılığı azalmakta, bu da spor yaralanmalarına yatkınlığı artırmaktadır (Sharma & Maffulli, 2005). Mekanik yüklenme ile genetik düzenleyiciler arasındaki etkileşim, özellikle kollajen genlerinin ekspresyonunda belirgin şekilde gözlenmektedir (Kjaer, 2004). Örneğin, uygun yüklenme koşullarında COL1A1 ve COL3A1 genlerinin ekspresyonunda artış gözlenirken, bu artış ECM sentezinin hızlanmasına ve doku adaptasyonunun gelişmesine katkı sağlamaktadır (Kjaer, 2004). Buna karşılık, düzensiz ya da aşırı yüklenme koşullarında gen ekspresyon profili değişmekte ve daha çok dejeneratif süreçlerle ilişkili bir moleküler yanıt ortaya çıkmaktadır (Riley, 2004). TGF- β sinyal yolu, mekanotransdüksiyon süreçlerinde merkezi bir rol oynamakta ve fibroblast aktivasyonu ile ECM sentezinin düzenlenmesinde kritik bir aracı olarak görev yapmaktadır (Leask & Abraham, 2004). Ancak TGF- β aktivitesinin aşırı artışı, ECM bileşenlerinin kontrolsüz bir şekilde birikmesine ve fibrotik dokuların oluşmasına neden olabilmektedir (Leask & Abraham, 2004). Bu durum, iyileşme sürecinde doku kalitesinin düşmesine ve fonksiyonel performansın azalmasına yol açmaktadır (Wynn & Ramalingam, 2012). Mekanik sinyallerin gen ekspresyonu üzerindeki etkisi yalnızca protein kodlayan genlerle sınırlı kalmamakta, aynı zamanda epigenetik düzenleyiciler ve

mikroRNA'lar aracılığıyla da gerçekleşmektedir (Pickering & Kiely, 2017). Bu bağlamda, mekanik yüklenmenin mikroRNA ekspresyonunu değiştirebildiği ve bu değişikliklerin ECM bileşenlerinin sentezini dolaylı olarak etkileyebildiği gösterilmektedir (Pickering & Kiely, 2017). Dolayısıyla mekanotransdüksiyon süreçleri, genetik yatkınlık ile çevresel yüklenme arasındaki etkileşimin somutlaştığı temel mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmektedir (Humphrey et al., 2014). Bu etkileşim, sporcularda aynı antrenman programına rağmen farklı adaptasyon ve yaralanma yanıtlarının ortaya çıkmasını açıklayan önemli bir biyolojik temel sunmaktadır (Kjaer, 2004). Ayrıca bu süreç, ekstraselüler matrisin yalnızca pasif bir yapı olmadığını, aksine hücrel davranışı yönlendiren aktif bir biyolojik düzenleyici olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır (Hynes, 2009). Mekanotransdüksiyon süreçleri genetik düzenleyiciler ile ekstraselüler matris arasındaki etkileşimi açıklayan temel bir mekanizma olup, bu süreçlerin anlaşılması spor yaralanmalarının önlenmesi ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir (Wang, 2006).

6. Tendon ve ligament yaralanmalarında ekstraselüler matris ve genetik etkileşimlerin klinik yansımaları

Spor yaralanmalarının klinik olarak en sık karşılaşılan formlarından ikisi olan Aşil tendinopatisi ve ön çapraz bağ yaralanmaları, ekstraselüler matris organizasyonu ile genetik düzenleyiciler arasındaki etkileşimin en somut şekilde gözlemlenebildiği patolojiler arasında yer almaktadır (Sharma & Maffulli, 2005). Bu yaralanmalar, yalnızca akut mekanik travmaların sonucu olarak ortaya çıkmamakta, aynı zamanda uzun süreli mikrotravmalar, matris bozulması ve genetik yatkınlıkların birleşimi ile gelişen kompleks süreçler olarak değerlendirilmektedir (Riley, 2004). Aşil tendon patolojileri, özellikle yüksek tekrarlı yüklenmelere maruz kalan sporcularda sık görülmekte ve bu durum tendon ECM'sinin adaptasyon kapasitesi ile doğrudan ilişkilendirilmektedir (Kjaer, 2004). Sağlıklı tendon dokusunda kollajen liflerin düzenli hizalanması, kuvvet iletimini optimize ederken, tendinopatik dokuda bu organizasyonun bozulduğu ve kollajen liflerin düzensiz hale geldiği gösterilmektedir (Sharma & Maffulli, 2005). Bu yapısal bozulmaya sıklıkla proteoglikan artışı, su içeriğinde yükselme ve neovaskülarizasyon gibi değişiklikler eşlik etmekte olup, bu durum ECM'nin biyomekanik özelliklerini olumsuz yönde etkilemektedir (Riley, 2004). Genetik açıdan değerlendirildiğinde, özellikle COL5A1 genindeki varyasyonların Aşil tendinopatisi ile ilişkili olduğu ve bu genin kollajen fibril organizasyonu üzerinde belirleyici rol oynadığı gösterilmektedir (September et al., 2009). COL5A1 geninin rs12722 polimorfizmi, tendon esnekliği ve fibril çap dağılımı ile ilişkilendirilmiş olup, bazı genotiplerin tendinopati

riskini artırabileceği ileri sürülmektedir (Posthumus et al., 2009). Bu genetik farklılıklar, bazı bireylerin aynı antrenman yükü altında neden daha yüksek yaralanma riski taşıdığına açıklayan önemli bir biyolojik temel sunmaktadır (Collins & Posthumus, 2011). Ön çapraz bağ yaralanmaları ise daha çok ani yüklenmeler ve yön değişiklikleri ile ilişkilendirilmekle birlikte, ligament ECM kalitesinin bu yaralanmaların oluşumunda belirleyici olduğu giderek daha fazla kabul görmektedir (Griffin et al., 2006). ACL dokusunda kollajen lif organizasyonu, elastik lif katkısı ve proteoglikan dağılımı, ligamentin mekanik dayanıklılığını belirleyen temel faktörler arasında yer almaktadır (Frank, 2004). Yaralanma sonrası dönemde ACL dokusunda kollajen tip I ve III oranlarının değiştiği, matriks metalloproteinaz aktivitesinin arttığı ve ECM organizasyonunun bozulduğu gösterilmektedir (Haslauer et al., 2014). Genetik düzeyde, COL1A1 ve COL5A1 genlerindeki varyasyonların ACL yaralanmaları ile ilişkilendirildiği ve bu genlerin ligament dayanıklılığı üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (Khoschnau et al., 2008). Ayrıca ECM remodeling süreçlerinde rol oynayan MMP3 genindeki polimorfizmlerin, ligament dokusunun yeniden yapılanma kapasitesini etkileyerek yaralanma riskini modüle edebileceği öne sürülmektedir (Raleigh et al., 2009). Bu genetik faktörlerin etkisi, tek başına belirleyici olmaktan ziyade, mekanik yüklenme, nöromüsküler kontrol ve anatomik faktörler ile birlikte değerlendirildiğinde anlam kazanmaktadır (Griffin et al., 2006). Bu nedenle ACL yaralanmaları, yalnızca “travmatik olaylar” olarak değil, aynı zamanda altta yatan biyolojik ve genetik zemin üzerinde gelişen multifaktöriyel patolojiler olarak ele alınmalıdır (Collins & Posthumus, 2011). Tendon ve ligament yaralanmalarında ECM ve genetik etkileşimlerin klinik önemi yalnızca yaralanma oluşumu ile sınırlı değildir, aynı zamanda iyileşme süreci ve yeniden yaralanma riski üzerinde de belirleyici rol oynamaktadır (Sharma & Maffulli, 2005). Özellikle genetik olarak farklı ECM remodeling kapasitesine sahip bireylerde, iyileşme sürecinin hızı ve kalitesi anlamlı şekilde değişebilmektedir (Pickering & Kiely, 2017). Bu durum, rehabilitasyon süreçlerinin bireyselleştirilmesi gerektiğini ve “tek tip” yaklaşımların her sporcu için uygun olmayabileceğini göstermektedir (Pickering & Kiely, 2017). Aşıl tendinopatisi ve ACL yaralanmaları gibi klinik örnekler, ekstraselüler matriks organizasyonu ile genetik düzenleyiciler arasındaki etkileşimin spor yaralanmalarının oluşumu, ilerleyişi ve iyileşme süreci üzerindeki belirleyici rolünü açık bir şekilde ortaya koymaktadır (Collins & Posthumus, 2011).

7. MikroRNA ve epigenetik düzenleme bağlamında ekstraselüler matriksin genetik kontrolü

Ekstraselüler matriks organizasyonunun yalnızca genetik polimorfizmlerle değil, aynı zamanda gen ekspresyonunun epigenetik düzeyde düzenlenmesi ile de şekillendiği giderek daha fazla kabul görmektedir (Bird, 2007). Epigenetik mekanizmalar, DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın gen ekspresyonunun modülasyonunu sağlayarak hücrel yanıtın çevresel faktörlere adapte olmasına olanak tanımaktadır (Jaenisch & Bird, 2003). Bu mekanizmalar arasında DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar (miRNA) en önemli düzenleyici unsurlar olarak öne çıkmaktadır (Goldberg et al., 2007). Özellikle mikroRNA'lar, hedef mRNA'ların translasyonunu baskılayarak veya degradasyonunu sağlayarak protein sentezini ince ayar düzeyinde kontrol eden kısa kodlamayan RNA molekülleri olarak tanımlanmaktadır (Bartel, 2004). Kas-iskelet sistemi dokularında mikroRNA'ların, ekstraselüler matriks bileşenlerinin sentezi ve yıkımını düzenleyen genlerin ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir (McCarthy, 2008). Bu bağlamda belirli mikroRNA'ların kollajen sentezi, matriks metalloproteinaz aktivitesi ve fibroblast fonksiyonları üzerinde doğrudan etkili olduğu bilinmektedir (Leung & Sharp, 2010). Örneğin, bazı mikroRNA'ların COL1A1 ve COL3A1 gibi kollajen genlerinin ekspresyonunu baskılayarak ECM sentezini azaltabildiği, buna karşılık bazı mikroRNA'ların ise fibroblast aktivasyonunu artırarak matriks birikimini teşvik edebildiği bildirilmektedir (Leung & Sharp, 2010). Bu çift yönlü etki, ekstraselüler matriksin homeostazının korunmasında mikroRNA'ların hassas bir dengeleyici rol üstlendiğini göstermektedir (Bartel, 2004). MikroRNA'ların etkisi yalnızca normal fizyolojik süreçlerle sınırlı kalmamakta, aynı zamanda yaralanma sonrası iyileşme sürecinde de belirgin hale gelmektedir (McCarthy, 2008). Yaralanma sonrası dönemde mikroRNA ekspresyon profillerinde meydana gelen değişiklikler, inflamasyon, hücre proliferasyonu ve ECM remodeling süreçlerini doğrudan etkileyebilmektedir (Goldberg et al., 2007). Bu değişikliklerin bazı durumlarda iyileşmeyi desteklediği, ancak bazı durumlarda fibrotik süreçleri artırarak doku kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmektedir (Wynn & Ramalingam, 2012). Özellikle TGF- β sinyali ile mikroRNA'lar arasındaki etkileşim, fibrozis gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır (Leask & Abraham, 2004). TGF- β 'nın aşırı aktivasyonu, belirli mikroRNA'ların ekspresyonunu artırarak fibroblastların aşırı matriks üretmesine ve fibrotik dokuların oluşmasına neden olabilmektedir (Wynn & Ramalingam, 2012). Bu durum, spor yaralanmaları sonrası gelişen sert ve fonksiyonel açıdan yetersiz iyileşme dokularının moleküler temelini açıklamaktadır (Sharma & Maffulli, 2005). Epigenetik düzenlemenin bir diğer önemli yönü, bu süreçlerin çevresel

faktörlere duyarlı olmasıdır (Jaenisch & Bird, 2003). Mekanik yüklenme, beslenme, hormonal durum ve inflamasyon gibi faktörler, mikroRNA ekspresyonunu değiştirerek ekstraselüler matriks organizasyonunu dolaylı olarak etkileyebilmektedir (Pickering & Kiely, 2017). Bu durum, genetik yatkınlık ile çevresel etkiler arasındaki etkileşimin epigenetik mekanizmalar aracılığıyla somutlaştığını göstermektedir (Bird, 2007). Dolayısıyla sporcularda gözlenen bireysel farklılıklar, yalnızca genetik varyasyonlarla değil, aynı zamanda epigenetik düzenleme süreçleri ile de açıklanmalıdır (Pickering & Kiely, 2017). Son yıllarda yapılan çalışmalar, belirli mikroRNA profillerinin tendon ve ligament yaralanmaları ile ilişkili olabileceğini ve bu moleküllerin potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini öne sürmektedir (McCarthy, 2008). Ancak bu alandaki araştırmaların henüz sınırlı olduğu ve klinik uygulamaya geçiş için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (Pickering & Kiely, 2017). Bununla birlikte mikroRNA'lar ve epigenetik düzenleyiciler, gelecekte spor yaralanmalarının hem erken tanısında hem de hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde önemli bir rol oynayabilecek potansiyele sahiptir (Bird, 2007). Ekstraselüler matriksin genetik kontrolü yalnızca DNA düzeyindeki varyasyonlarla açıklanamayacak kadar kompleks olup, epigenetik mekanizmalar bu sürecin ayrılmaz bir parçası olarak değerlendirilmelidir (Jaenisch & Bird, 2003).

8. Klinik uygulamalar, bireyselleştirilmiş yaklaşımlar ve ekstraselüler matriks temelli geleceğe yönelik perspektifler

Ekstraselüler matriks organizasyonu ile genetik ve epigenetik düzenleyiciler arasındaki karmaşık etkileşimin anlaşılması, spor yaralanmalarının yalnızca tedavisinde değil, aynı zamanda önlenmesinde de yeni yaklaşımların geliştirilmesine olanak tanımaktadır (Pickering & Kiely, 2017). Bu bağlamda, bireyler arası farklılıkların yalnızca antrenman düzeyi veya biyomekanik özelliklerle açıklanamayacağı, aynı zamanda genetik ve moleküler altyapının da bu farklılıkların önemli bir belirleyicisi olduğu giderek daha fazla kabul görmektedir (Collins & Posthumus, 2011). Geleneksel yaklaşımlar genellikle yaralanma sonrası tedaviye odaklanırken, güncel literatür risk belirleme ve önleyici stratejilerin geliştirilmesine doğru bir paradigma değişimini işaret etmektedir (Bahr & Krosshaug, 2005). Bu dönüşümün merkezinde ise genetik yatkınlık, ekstraselüler matriks kalitesi ve mekanik yüklenme arasındaki etkileşimin birlikte değerlendirilmesi yer almaktadır (Pickering & Kiely, 2017). Özellikle bağ dokusu ile ilişkili genetik varyasyonların belirlenmesi, sporcularda yaralanma riskinin öngörülmesine yönelik potansiyel bir araç olarak değerlendirilmektedir (September et al., 2007). Ancak mevcut kanıtlar, tek bir genin yaralanma riskini belirlemede yeterli olmadığını ve bu sürecin poligenik

bir yapı gösterdiğini açıkça ortaya koymaktadır (Collins & Posthumus, 2011). Bu nedenle genetik testlerin klinik uygulamaya entegrasyonu, dikkatli yorumlanması gereken ve henüz tam olarak standardize edilmemiş bir alan olarak değerlendirilmektedir (Pickering & Kiely, 2017). Bununla birlikte, genetik ve epigenetik verilerin antrenman planlaması ile birleştirilmesi, bireyselleştirilmiş yüklenme stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir (Kjaer, 2004). Örneğin, ECM remodeling kapasitesi daha düşük olduğu düşünülen bireylerde yüklenme yoğunluğunun daha kontrollü artırılması, mikrotravma birikimini azaltarak yaralanma riskini düşürebilir (Kjaer, 2004). Benzer şekilde, iyileşme sürecinde genetik farklılıkların dikkate alınması, rehabilitasyon protokollerinin bireye özgü şekilde düzenlenmesine olanak tanıyabilir (Sharma & Maffulli, 2005). Bu yaklaşım, “tek tip rehabilitasyon” modelinden uzaklaşarak daha hedefe yönelik ve etkin tedavi stratejilerinin geliştirilmesini desteklemektedir (Sharma & Maffulli, 2005). Ekstraselüler matris temelli yeni tedavi yaklaşımları da son yıllarda dikkat çekici bir gelişim göstermektedir (Badylak et al., 2011). Deselülarize ekstraselüler matris (dECM) temelli biyomateryaller, doku mühendisliği alanında kullanılarak hasarlı dokuların yeniden yapılandırılmasında umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır (Badylak et al., 2011). Bu biyomateryaller, doğal ECM yapısını taklit ederek hücrel adezyon, proliferasyon ve diferansiyasyonu destekleyen uygun bir mikroçevre sağlamaktadır (Badylak et al., 2011). Ayrıca rejeneratif yaklaşımlar ve mekanobiyolojik temelli tedavi stratejileri, ECM ile etkileşime girerek doku onarım süreçlerini destekleme potansiyeli nedeniyle özellikle tendon ve ligament yaralanmalarında artan bir araştırma odağı haline gelmiştir (Wang et al., 2012; Badylak et al., 2011). Bununla birlikte, bu tedavi yöntemlerinin klinik etkinliğinin tam olarak ortaya konabilmesi için daha geniş ölçekli ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Wang et al., 2012). Gelecekte spor yaralanmalarının yönetiminde, genetik profil, epigenetik düzenleyiciler, mekanik yüklenme geçmişi ve ekstraselüler matris özelliklerinin birlikte değerlendirildiği çok boyutlu yaklaşımların ön plana çıkması beklenmektedir (Pickering & Kiely, 2017). Bu bütüncül yaklaşım, yalnızca yaralanma riskinin azaltılmasına değil, aynı zamanda performans optimizasyonuna da katkı sağlayabilecek bir potansiyele sahiptir (Collins & Posthumus, 2011). Ancak bu noktada dikkat edilmesi gereken en önemli husus, mevcut literatürün henüz tüm bu faktörleri klinik uygulamaya doğrudan aktarabilecek düzeyde kesinlik sunmadığıdır (Pickering & Kiely, 2017). Dolayısıyla bu alandaki gelişmeler umut verici olmakla birlikte, uygulamaya geçiş sürecinde bilimsel kanıtların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir (Bahr & Krosshaug, 2005). Ekstraselüler matris ve genetik düzenleyiciler arasındaki etkileşimin derinlemesine anlaşılması, spor yaralanmalarına yaklaşımda daha öngörülebilir,

bireyselleştirilmiş ve etkili stratejilerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır (Pickering & Kiely, 2017). Bu perspektif, spor bilimleri ve spor hekimliğinde geleceğin yaklaşımının, moleküler biyoloji ile klinik uygulamaların entegrasyonu üzerine kurulacağını açıkça göstermektedir (Collins & Posthumus, 2011).

9. Sonuç

Bu bölümde ele alınan bulgular, ekstraselüler matriksin yalnızca yapısal bir bileşen olmadığını, aynı zamanda kas-iskelet sistemi dokularının mekanik dayanıklılığını, biyolojik yanıt kapasitesini ve iyileşme dinamiklerini belirleyen aktif bir düzenleyici sistem olduğunu göstermektedir (Hynes, 2009). Özellikle tendon ve ligament dokularında ECM organizasyonunun kollajen mimarisi, proteoglikan içeriği ve matriksin yeniden yapılanma kapasitesi üzerinden doku bütünlüğünü doğrudan etkilediği anlaşılmaktadır (Screen et al., 2015). Bu çerçevede, matriks yapısındaki mikrodüzyey bozulmaların zamanla birikerek yaralanma gelişimine zemin hazırlayabildiği görülmektedir (Sharma & Maffulli, 2005).

Bununla birlikte, ekstraselüler matriks organizasyonu yalnızca mekanik yüklenmenin bir sonucu değildir; bu yapı aynı zamanda genetik ve epigenetik düzenleyiciler tarafından biçimlendirilen dinamik bir biyolojik süreçtir (Pickering & Kiely, 2017). Özellikle kollajen sentezi ve fibril organizasyonu ile ilişkili genlerdeki varyasyonların, bireyler arasında yaralanma yatkınlığını etkileyebildiği gösterilmiştir (Khoschnau et al., 2008). Ancak mevcut literatür, spor yaralanmalarının tek bir gen üzerinden açıklanamayacağını ve bu sürecin poligenik, multifaktöriyel ve çevresel etkilere açık bir yapı taşıdığını ortaya koymaktadır (September et al., 2007). Bu nedenle genetik yatkınlık, tek başına belirleyici bir unsurdan çok, mekanik yüklenmeye verilen biyolojik yanıtın sınırlarını etkileyen bir zemin olarak değerlendirilmelidir (Collins & Posthumus, 2011).

Mekanotransdüksiyon süreçleri, ekstraselüler matriks ile hücresele yanıt arasındaki ilişkiyi açıklayan temel biyolojik eksenlerden birini oluşturmaktadır (Humphrey et al., 2014). Uygun düzeydeki mekanik yüklenmenin adaptif matriks sentezini desteklediği, buna karşılık aşırı ya da düzensiz yüklenmenin ECM yıkımını artırarak dejeneratif süreçleri hızlandırabildiği bilinmektedir (Wang, 2006). Bu durum, spor yaralanmalarının yalnızca ani travmatik olaylar olarak değil, çoğu zaman uzun süreli mikroyapısal bozulmaların birikimi sonucu gelişen süreçler olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir (Riley, 2004).

Yaralanma sonrası iyileşme süreci de benzer biçimde ekstraselüler matriks yeniden yapılanmasının niteliği ile yakından ilişkilidir (Voleti et al., 2012).

İnflamasyon, proliferasyon ve remodeling fazlarının dengeli ilerlemesi, dokunun nihai mekanik kalitesini belirlemekte; bu dengenin bozulduğu durumlarda ise fibrotik ve işlevsel açıdan yetersiz dokular gelişebilmektedir (Wynn & Ramalingam, 2012). Epigenetik düzenleyiciler ve mikroRNA'ların bu süreçte rol oynadığına ilişkin veriler, bireyler arası iyileşme farklılıklarını açıklamada yeni bir perspektif sunmaktadır (Bird, 2007).

Genel hatlarıyla değerlendirildiğinde, spor yaralanmalarının anlaşılması ve yönetimi için yalnızca mekanik yüklenmeye odaklanan geleneksel yaklaşımlar yeterli görünmemektedir. Ekstraselüler matriks biyolojisi, genetik yatkınlık ve çevresel etkiler birlikte ele alındığında, yaralanma riskinin ve iyileşme kapasitesinin daha doğru yorumlanabileceği anlaşılmaktadır. Bu bakış açısı, gelecekte bireyselleştirilmiş antrenman, rehabilitasyon ve koruyucu stratejilerin geliştirilmesi açısından önemli bir kuramsal ve klinik zemin sunmaktadır. Bununla birlikte, genetik ve epigenetik verilerin rutin klinik kullanıma aktarılabilmesi için daha kapsamlı, daha tutarlı ve translasyonel niteliği güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ekstraselüler matriks ile genetik düzenleyiciler arasındaki etkileşim, spor yaralanmalarının oluşumu, ilerleyişi ve iyileşme sürecini anlamada temel açıklayıcı çerçevelerden birini oluşturmaktadır. Bu alanın gelişimi, spor bilimleri ile spor hekimliğinde daha öngörülebilir, daha hedefe yönelik ve daha bireyselleştirilmiş yaklaşımların önünü açma potansiyeline sahiptir.

Kaynakça

- Aumailley, M. (2013). The laminin family. *Cell Adhesion & Migration*, 7(1), 48–55.
- Badylak, S. F., Taylor, D., & Uygun, K. (2011). Whole-organ tissue engineering: Decellularization and recellularization of three-dimensional matrix scaffolds. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 13, 27–53.
- Bahr, R., & Krosshaug, T. (2005). Understanding injury mechanisms: A key component of preventing injuries in sport. *British Journal of Sports Medicine*, 39(6), 324–329.
- Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116(2), 281–297.
- Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature*, 447(7143), 396–398.
- Brew, K., & Nagase, H. (2010). The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): An ancient family with structural and functional diversity. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1803(1), 55–71.
- Collins, M., & Posthumus, M. (2011). Type V collagen genotype and exercise-related phenotype relationships: A novel hypothesis. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 39(4), 191–197.
- Discher, D. E., Janmey, P., & Wang, Y. L. (2005). Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate. *Science*, 310(5751), 1139–1143.
- Frank, C. B. (2004). Ligament structure, physiology and function. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 4(2), 199–201.
- Frantz, C., Stewart, K. M., & Weaver, V. M. (2010). The extracellular matrix at a glance. *Journal of Cell Science*, 123(24), 4195–4200.
- Goldberg, A. D., Allis, C. D., & Bernstein, E. (2007). Epigenetics: A landscape takes shape. *Cell*, 128(4), 635–638.
- Griffin, L. Y., Albohm, M. J., Arendt, E. A., Bahr, R., Beynonn, B. D., Demaio, M., Dick, R. W., Engebretsen, L., Garrett, W. E., Jr., Hannafin, J. A., Hewett, T. E., Huston, L., Ireland, M. L., Johnson, R. J., Lephart, S., Mandelbaum, B. R., Mann, B. J., Marks, P. H., Marshall, S. W., ... Yu, B. (2006). Understanding and preventing noncontact anterior cruciate ligament injuries: A review of the Hunt Valley II meeting, January 2005. *The American Journal of Sports Medicine*, 34(9), 1512–1532.
- Haslauer, C. M., Proffen, B. L., Johnson, V. M., & Murray, M. M. (2014). Expression of modulators of extracellular matrix structure after anterior cruciate ligament injury. *Wound Repair and Regeneration*, 22(1), 103–110.
- Humphrey, J. D., Dufresne, E. R., & Schwartz, M. A. (2014). Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(12), 802–812.

- Humphries, J. D., Chastney, M. R., Askari, J. A., & Humphries, M. J. (2019). Signal transduction via integrin adhesion complexes. *Current Opinion in Cell Biology*, *56*, 14–21.
- Hynes, R. O. (2002). Integrins: Bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell*, *110*(6), 673–687.
- Hynes, R. O. (2009). The extracellular matrix: Not just pretty fibrils. *Science*, *326*(5957), 1216–1219.
- Iozzo, R. V., & Schaefer, L. (2015). Proteoglycan form and function: A comprehensive nomenclature of proteoglycans. *Matrix Biology*, *42*, 11–55.
- Jaenisch, R., & Bird, A. (2003). Epigenetic regulation of gene expression: How the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics*, *33*(Suppl.), 245–254.
- Kannus, P. (2000). Structure of the tendon connective tissue. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *10*(6), 312–320.
- Khoschnau, S., Melhus, H., Jacobson, A., Rahme, H., & Bengtsson, H. (2008). Type I collagen alpha 1 Sp1 polymorphism and the risk of cruciate ligament ruptures or shoulder dislocations. *The American Journal of Sports Medicine*, *36*(12), 2432–2436.
- Kiani, C., Chen, L., Wu, Y. J., Yee, A. J., & Yang, B. B. (2002). Structure and function of aggrecan. *Cell Research*, *12*(1), 19–32.
- Kjaer, M. (2004). Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. *Physiological Reviews*, *84*(2), 649–698.
- Leask, A., & Abraham, D. J. (2004). TGF- β signaling and the fibrotic response. *The FASEB Journal*, *18*(7), 816–827.
- Leung, A. K. L., & Sharp, P. A. (2010). MicroRNA functions in stress responses. *Molecular Cell*, *40*(2), 205–215.
- Lu, P., Takai, K., Weaver, V. M., & Werb, Z. (2011). Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *3*(12), a005058.
- Marsolais, D., Côté, C. H., & Frenette, J. (2001). Neutrophils and macrophages accumulate sequentially following Achilles tendon injury. *Journal of Orthopaedic Research*, *19*(6), 1203–1209.
- McCarthy, J. J. (2008). MicroRNA and skeletal muscle function: Novel potential roles in exercise, disease, and adaptation. *Journal of Applied Physiology*, *105*(3), 1005–1010.
- Page-McCaw, A., Ewald, A. J., & Werb, Z. (2007). Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *8*(3), 221–233.
- Pankov, R., & Yamada, K. M. (2002). Fibronectin at a glance. *Journal of Cell Science*, *115*(20), 3861–3863.

- Pickering, C., & Kiely, J. (2017). Genetic and epigenetic influences on sports performance and injury risk: Future possibilities and practical applications. *Sports Medicine*, 47(8), 1471–1483.
- Posthumus, M., September, A. V., O’Cuiuneagain, D., van der Merwe, W., Schwelonus, M. P., & Collins, M. (2009). The COL5A1 gene is associated with increased risk of Achilles tendinopathy. *The American Journal of Sports Medicine*, 37(2), 409–414.
- Raleigh, S. M., van der Merwe, L., Ribbans, W. J., Smith, R. K. W., Schwelonus, M. P., & Collins, M. (2009). Variants within the MMP3 gene are associated with Achilles tendinopathy: Possible interaction with the COL5A1 gene. *Journal of Orthopaedic Research*, 27(11), 1531–1537.
- Ricard-Blum, S. (2011). The collagen family. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(1), a004978.
- Riley, G. (2004). The pathogenesis of tendinopathy. *British Journal of Sports Medicine*, 38(4), 399–404.
- Robinson, P. S., Lin, T. W., Reynolds, P. R., Derwin, K. A., Iozzo, R. V., & Soslowsky, L. J. (2004). Strain-rate sensitive mechanical properties of tendon fascicles from mice with genetically engineered alterations in collagen and decorin. *Journal of Biomechanical Engineering*, 126(2), 252–257.
- Screen, H. R. C., Berk, D. E., Kadler, K. E., Ramirez, F., & Young, M. F. (2015). Tendon functional extracellular matrix. *Journal of Orthopaedic Research*, 33(6), 793–799.
- September, A. V., Cook, J., Handley, C. J., van der Merwe, L., Schwelonus, M. P., & Collins, M. (2009). Variants within the COL5A1 gene are associated with Achilles tendinopathy in two populations. *British Journal of Sports Medicine*, 43(5), 357–365.
- September, A. V., Posthumus, M., & Collins, M. (2007). Tendon and ligament injuries: The genetic component. *British Journal of Sports Medicine*, 41(4), 241–246.
- Sharma, P., & Maffulli, N. (2005). Tendon injury and tendinopathy: Healing and repair. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 87(1), 187–202.
- Shoulders, M. D., & Raines, R. T. (2009). Collagen structure and stability. *Annual Review of Biochemistry*, 78, 929–958.
- Sherratt, M. J. (2009). Tissue elasticity and the ageing elastic fibre. *Age*, 31(4), 305–325.
- Theocharis, A. D., Skandalis, S. S., Gialeli, C., & Karamanos, N. K. (2016). Extracellular matrix structure. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 97, 4–27.
- Thorpe, C. T., Screen, H. R. C., Clegg, P. D., & Birch, H. L. (2015). Variations in tendon structure and composition with function in an energy storing versus a positional tendon. *Journal of Anatomy*, 226(2), 119–134.

- To, W. S., & Midwood, K. S. (2011). Plasma and cellular fibronectin: Distinct and independent functions during tissue repair. *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 4, 21.
- Visse, R., & Nagase, H. (2003). Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry. *Circulation Research*, 92(8), 827–839.
- Voleti, P. B., Buckley, M. R., & Soslowky, L. J. (2012). Tendon healing: Repair and regeneration. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 14, 47–71.
- Wang, J. H.-C. (2006). Mechanobiology of tendon. *Journal of Biomechanics*, 39(9), 1563–1582.
- Wang, J. H.-C., Guo, Q., & Li, B. (2012). Tendon biomechanics and mechanobiology—A minireview of basic concepts and recent advancements. *Journal of Hand Therapy*, 25(2), 133–141.
- Wynn, T. A., & Ramalingam, T. R. (2012). Mechanisms of fibrosis: Therapeutic translation for fibrotic disease. *Nature Medicine*, 18(7), 1028–1040.
- Yurchenco, P. D. (2011). Basement membranes: Cell scaffoldings and signaling platforms. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(2), a004911.
- Zhang, G., Ezura, Y., Chervoneva, I., Robinson, P. S., Beason, D. P., Carine, E. T., Soslowky, L. J., Iozzo, R. V., & Birk, D. E. (2006). Decorin regulates assembly of collagen fibrils and acquisition of biomechanical properties during tendon development. *The Journal of Cell Biochemistry*, 98(6), 1436–1449.