

T.C.
KARAMANOĞLU MEHMETBEY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**NÖROMÜSKÜLER YORGUNLUĞUN SİNAPTİK İLETİDE ROL
ALAN ASETİLKOLİN ÜZERİNE ETKİSİ**

İsmail Can ÇUVALCIOĞLU

DOKTORA TEZİ

SPOR BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Recep SOSLU

KARAMAN - 2024

T.C.
KARAMANOĞLU MEHMETBEY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**NÖROMÜSKÜLER YORGUNLUĞUN SİNAPTİK İLETİDE ROL
ALAN ASETİLKOLİN ÜZERİNE ETKİSİ**

İsmail Can ÇUVALCIOĞLU

DOKTORA TEZİ

SPOR BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Recep SOSLU

Bu araştırma Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 08 – D - 23 proje numarası ile desteklenmiştir.

KARAMAN – 2024



ENSTİTÜ TEZ ONAY FORMU

Doküman No	FR-285
İlk Yayın Tarihi	05.02.2018
Revizyon Tarihi	08.02.2021
Revizyon No	02
Sayfa No	1/1

NÖROMÜSKÜLER YORGUNLUĞUN SİNAPTİK İLETİDE ROL ALAN ASETİLKOLİN ÜZERİNE ETKİSİ

Tezin Kabul Ediliş Tarihi: 29/07/2024

Bu tez, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 11/07/2024 tarih ve 19/2024-97 sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul edilmiştir.



Hazırlayan

Kalite Sistem Onayı

TEZ BİLDİRİMİ

Yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

İsmail Can ÇUVALCIOĞLU



ÖNSÖZ

Bu tez çalışması nöromusküler yorgunluk sonucunda sinaptik iletide rol alan asetilkolin seviyelerindeki değişimin incelenmesi ve asetilkolinin nöromusküler yorgunlukta bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabilmesi için gerçekleştirilmiştir. Literatürde insanlar üzerinde yapılmış olan nöromusküler yorgunluk ile asetilkolin arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma olmaması sebebiyle yaptığımız bu çalışmanın ilk bulgular olmasından dolayı bilimsel olarak değerli olduğu ve asetilkolinin nöromusküler yorgunlukta bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

Öncelikle yüksek lisans ve doktora eğitimim boyunca tüm bilgi birikimi, maddi ve manevi desteğini eksik etmeyen, bana yol gösteren değerli danışmanım sayın Doç. Dr. Recep SOSLU'ya, doktora eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Ankara Üniversitesi ve Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi'nde derslerini aldığım hocalarıma, çalışmama gönüllü olarak katılım sağlayıp bize destek olan Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Spor Bilimleri öğrencilerine, ayrıca doktora sürecimde Bilimsel Araştırma Projesi kapsamında beni destekleyen Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Ve en son olarak beni koşulsuzca destekleyen ve her zaman yanımda olan başta annem Nilüfer Çuvalcıoğlu'na, babam Özden Çuvalcıoğlu'na ve yakın dostum Serhat Aydın'a sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
ÖZET	xi
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ	1
1. 1. Sinirsel İletim	3
1. 1. 1. Sinaptik iletim	3
1. 1. 2. Nöronun yapısı	6
1. 1. 3. Sinaps	7
1. 1. 4. Postsinaptik ve presinaptik olaylar	11
1. 1. 5. Asetilkolin (ACh)	12
1. 1. 6. ACh sentezlenmesi	15
1. 1. 7. Asetilkolinesteraz (AChE)	16
1. 2. Nöromüsküler Kavşak (NMK)	17
1. 2. 1. Postsinaptik bileşenleri	19
1. 2. 2. Presinaptik bileşenleri	21
1. 3. Nöromüsküler Yorgunluk	22
1. 3. 1. Merkezi yorgunluğun mekanizması	23
1. 3. 2. Periferik yorgunluk mekanizmaları	27
	iv

1. 3. 3. Periferik ve merkezi yorgunluk arasındaki etkileşim	29
1. 3. 3. Nöromusküler yorgunluğun ölçülmesi	31
1. 4. 1. Nöromusküler yorgunluk ve kolinerjik değişimler	32
1. 5. Araştırmanın Amacı	33
1. 6. Araştırmanın Önemi	34
2. 1. Problem	35
2. 1. 1. Ana problem	35
2. 1. 2. Alt problemler	35
2. 2. Sayıtlılar	35
2. 3. Sınırlılıklar	36
2. 4. Katılımcılar	36
2. 4. 1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	36
2. 4. 2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	37
2. 4. 3. Çalışmadan çıkarılma kriterleri	37
2. 5. Çalışmanın Modeli	37
2. 5. 1. Çalışmanın prosedürü	37
2. 6. Veri Kaynakları ve Veri Toplama Yöntemi	38
2. 6. 1. Antropometrik ölçüm	38
2. 6. 2. 30-15 Aralıklı fitness testi (30-15 IFT)	38
2. 6. 3. Kan örneklerinin alınması	40
2. 6. 4. Asetilkolin (ACh) analizi	40

2. 6. 5. Asetilkolinesterez (AChE) analizi	41
2. 6. 6. Kolin analizi	41
2. 6. 7. Verilerin analizi	42
3. BULGULAR	44
3. 1. Yapılan Testlerin Geçerlik ve Güvenilirlik Sonuçları	45
3. 2. Nöromusküler Yorgunluk Sonrası ACh, AChE ve Kolin Seviyeleri Sonuçları	47
4. TARTIŞMA	50
4. 1. Nöromusküler Yorgunluğun AChE Üzerine Etkisi	51
4. 2. Yorgunluğun Kolin Üzerine Etkisi	53
4. 3. Yorgunluğun ACh Üzerine Etkisi	56
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
5. 1. Sonuçlar	58
5. 2. Öneriler	58
6. KAYNAKLAR	60
7. EKLER	74
EK A: Etik kurul kararı	74
EK B: Gönüllü bilgilendirme olur formu	75
8. ÖZGEÇMİŞ	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

30-15 IFT: 30-15 Intermitten Fitness Test

ACh: Asetilkolin

AChE: Asetilkolinesteraz

AChR: Asetilkolin Reseptörü

A-CoA: Asetil Koenzim A

ATP: Adenozin Trifosfat

BCAA: Branched-Chain Amino Asit

BKİ: Beden Kitle İndeksi

Ca⁺⁺: Kalsiyum

CAZ: AZ Sitomatrisi

ChAT: Kolin Asetil Transferaz

Cl: Klor

CMJ: Countermovement Jump

CoA: Koenzim A

DFY: Düşük Frekanslı Yorgunluk

DJ: Drop Jump

EKG: Eelektrokardiyografi

EMG: Elektromiyogram

GABA: Gama-Aminobütirik Asit

H⁺: Hidrojen

K⁺: Potasyum

KSTK: Kas Spesifik Tirozin Kinaz

LRP4: Lipoprotein Reseptörü Protein 4

mAChR: Muskarinik Asetilkolin Reseptörü

MİK: Maksimum İstemli Kasılma

ms: Milisaniye
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
mV: Mili Volt
Na+: Sodyum
nAChR: Nikotinik Asetilkolin Reseptörü
ng/mL: Nanogram/mililitre
nm: Nanometre
NMK: Nöromusküler Kavşak
PCr: Fosfokreatin
RNA: Ribonükleik Asit
sCAM: Sinaptik Hücre Yapışma Molekülleri
sn: Saniye
dk: Dakika
SJ: Squat Jump
SV: Sinaptik Vezikül
UPP: Uç Plaka Potansiyeli
ug/ml: Mikrogram/mililitre
µm: Mikrometre
VAcHT: Veziküler Asetilkolin Taşıyıcı
VKKK: Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalları
VO₂max: Maksimal Oksijen Tüketimi
YFY: Yüksek Frekanslı Yorgunluk

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 1. 1. Nöromusküler yorgunluğun ölçüm yöntemleri	31
Çizelge 2. 1. Katılımcılara ait demografik bilgiler	36
Çizelge 3. 1. Katılımcılara ait tanımlayıcı bilgiler	44
Çizelge 3. 2. Bağımlı değişkenlerin sınıf içi korelasyon katsayısı değerleri	45
Çizelge 3. 3. Bağımlı değişkenlerin ön-son test sonuçları	47
Çizelge 3. 4. Değişkenler arası korelasyon sonuçları	48



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 1. İyon akışı	5
Şekil 1. 2. Aksiyon potansiyeli	6
Şekil 1. 3. Sinir hücresi	7
Şekil 1. 4. Kimyasal sinapslarda sinyal transferi	8
Şekil 1. 5. Nöromusküler kavşağın yapısı	18
Şekil 1. 6. Periferik ve merkezi yorgunluk arasındaki etkileşim	30
Şekil 2. 1. 30-15 IFT.	39
Şekil 2. 2. 30-15 IFT uygulaması.	39
Şekil 2. 3. Kan örneklerinin alınması.	40
Şekil 2. 4. ACh, AChE ve kolin analizi.	42
Şekil 3. 1. Katılımcıların 30-15 IFT analizi.	44
Şekil 3. 2. ACh Bland-Altman analizi.	46
Şekil 3. 3. AChE Bland-Altman analizi.	46
Şekil 3. 4. Kolin Bland-Altman analizi.	47
Şekil 3. 5. ACh, AChE ve kolin ön – son test analizi.	48
Şekil 3. 6. Değişkenler arası korelasyon analizi.	49

ÖZET

T.C.
KARAMANOĞLU MEHMETBEY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Nöromusküler Yorgunluğun Sinaptik İletide Rol Alan Asetilkolin Üzerine Etkisi

İsmail Can ÇUVALCIOĞLU

Spor Bilimleri Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ/ KARAMAN – 2024

Bu çalışmanın amacı nöromusküler yorgunluk sonrası sinaptik iletide rol alan ACh seviyelerindeki değişimin incelenmesidir.

Araştırmaya Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesinde haftada en az 3 kez rekreatif olarak spor yapan 15 erkek öğrenci katılmıştır (yaş=22,26±1,16 yıl, boy=175,8±6,46 cm, vücut ağırlığı=78,76±12,99 kg, BKİ=25,51±4,34 kg/m²). Çalışmada kontrol grupsuz yarı deneysel araştırma deseni uygulanmıştır. Katılımcılara nöromusküler yorgunluk oluşturmak için 30-15 IFT uygulaması yaptırılmıştır. 30-15 IFT öncesinde ve sonrasında katılımcılardan kan örnekleri alınarak Asetilkolin (ACh), Asetilkolinesteraz (AChE) ve kolin değişkenleri incelenmiştir. Elde edilen verilerin normal dağılım gösterip göstermediği çarpıklık basıklık değerleri incelenmiş ve verilerin normal dağıldığı sonucuna ulaşılmıştır. Test-tekrar test güvenilirliği, sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC), ön ve son test arasındaki değişimi belirlemek için bağımlı örneklem t-testi ve değişkenler arası ilişki için Pearson's korelasyon analizi kullanılmıştır. Verilerin analizinde SPSS 27 paket programında yapılmış ve anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak belirlenmiştir.

Yapılan analizler sonunda ACh, AChE ve kolin ön test ve son test değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur (p>0,05). Katılımcıların en güvenilir testi ACh olup ICC değeri 0,914 ve yüksek seviyede olduğu bulunmuştur. AChE ve kolin ICC değerleri orta düzeyde sırasıyla 0,696 ve 0,726 olarak saptanmıştır. Değişkenlerin Pearson korelasyon test sonuçlarına göre, ACh ve kolin arasında (r=,664, p<0,01) pozitif ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Sonuç olarak ACh, AChE ve kolin seviyelerinin nöromusküler yorgunluğun tanımlanmasında kullanılabileceği ve farklı çalışma gruplarıyla desteklenmesi sonucuna ulaşılabılır.

Anahtar Sözcükler: ACh; AChE; Kolin; 30-15 IFT; Nöromusküler yorgunluk

SUMMARY

T.C.
KARAMANOĞLU MEHMETBEY UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

The Effect of Neuromuscular Fatigue on Acetylcholine Plays a Role in Synaptic Transmission

İsmail Can ÇUVALCIOĞLU

Department of Sport Sciences

PhD THESIS/ KARAMAN - 2024

The aim of this study was to examine the changes in ACh levels that contribute to synaptic transmission after neuromuscular fatigue.

The study included a sample of 15 male students (mean age=22.26±1.16 years, mean height =175.8±6.46 cm, mean body weight=78.76±12.99 kg, mean BMI =25.51±4.34 kg/m²) who participated in recreational sports at least three times per week at Karamanoğlu Mehmetbey University Faculty of Sports Sciences. The study used a quasi-experimental research methodology that did not include a control group. The subjects performed in a 30-15 intermittent fitness test (IFT) in order to cause neuromuscular fatigue. Participants had blood drawn both before and after 30–15 IFT, and the variables for choline, Acetylcholine (ACh), and Acetylcholinesterase (AChE) were evaluated. The skewness and kurtosis values were analyzed to determine if the data exhibited a normal distribution. It was determined that the data did indeed follow a normal distribution. The study used test-retest reliability, intraclass correlation coefficient (ICC), dependent sample t-test to assess the difference between pre and post-test, and Pearson's correlation analysis to investigate the relationship among variables. The data were analyzed utilizing the SPSS 27 software package, with a significance threshold set at $p < 0.05$.

Following concluding the analysis, it was determined that there was no notable disparity between the pre-test and post-test levels of ACh, AChE, and choline ($p > 0.05$). The participants' reliability was assessed using ACh, obtaining an ICC score of 0.914, indicating a good level of reliability. The AChE and choline ICC values were determined to be 0.696 and 0.726, respectively, at a moderate level. The Pearson correlation test results show a positive relationship between ACh and choline ($r = 0.664$, $p < 0.01$).

In conclusion, it can be concluded that ACh, AChE and choline levels can be used to define neuromuscular fatigue and should be supported by different study groups.

Keywords: ACh; AChE; Choline; 30-15 IFT; Neuromuscular fatigue

1. GİRİŞ

İnsan hareketi, sinir sistemi ile kas sistemi arasındaki karmaşık ilişki ve etkileşimlere dayanır. Bu sistemler duyu nöronları, motor nöronlar ve iskelet kası liflerinden oluşan bir devreyi oluşturur. Basit bir ifadeyle sinirsel çıktılar, kas sistemi uyarımı yoluyla istenilen hareket modelini üretir (Faulmann, 2019). Motor sinir ve iskelet kası arasındaki karşılıklı fizyolojik bağımlılık, tek başına veya kombinasyon halinde çeşitli temel nöromüsküler özelliklerin düzenlenmesine aracılık eden bir dizi faktörü içermektedir. Belirli kas özellikleri, nörotransmitter asetilkolin (ACh), nörojenik maddeler ve kas elektromekanik aktivitesinden çeşitli derecelerde etkilenir. Normal sinir-kas etkileşimlerinde ACh, ACh reseptörleri (AChR), kolin asetiltransferaz ve asetilkolinesteraz (AChE) önemli rol oynar (Fernandez ve Donoso, 1988).

Nörotransmitter ACh tarafından verilen sinyal, çok hücreli organizmalarda birçok role hizmet etmektedir. Hareketi, kalp atış hızını, nefes almayı ve diğer otonomik fonksiyonları düzenlemek için nöronlar arasındaki ve nöronlar ile kas hücreleri arasındaki iletişime aracılık eder (Cox ve ark., 2020). Presinaptik nöron ucunda bir elektriksel uyarı ekzositoz yoluyla veziküllerde sinaptik yarığa biriken ACh'nin salınmasını tetikler. ACh daha sonra postsinaptik nöron yüzeyindeki bir AChR'ye bağlanır ve postsinaptik nörona sonraki uyarıları indükler (Wen ve ark., 2009). Başka bir tabirle akson terminalinden salınmasıyla sinaptik sonrası membranın depolarizasyonuna dönüştürülmesi ve bu sayede motor nöron tarafından iskelet kasının kasılmasının uyarılmasını kolaylaştırır (Faulmann, 2019). Son olarak da, reseptör tarafından sinaptik aralığa tekrar salınan ACh, AChE tarafından hızla parçalanır (Wen ve ark., 2009).

Nöromüsküler kavşak (NMK), motor sinir sistemi ile iskelet kas lifleri arasındaki ara yüzdür (Seene ve ark., 2017). NMK, presinaptik, sinaptik içi ve postsinaptik bölgeden oluşur (Faulmann, 2019). Bu bileşenlerin hepsi birlikte kas kasılmasının nörolojik kontrolünü temsil eden kimyasal sinapsı oluşturur (Seene ve ark., 2017). Presinaptik bölge, ampul şeklindeki sinaptik yakasıyla motor sinir terminalinden meydana gelir. Sinaptik içi (intra) bölge ağırlıklı olarak postsinaptik bölgeye stabilite sağlayan sinaptik bazal lamina formundaki hücre dışı matrinden

oluşur. Postsinaptik bölge, yoğun şekilde düzenlenmiş nikotinik Asetilkolin Reseptör (nAChR)'lere sahip özel bir kas zarı olan sinaptik altı sarkolemmayı ifade eder (Faulmann, 2019).

Egzersize bağlı yorgunluk, yoğun fiziksel aktiviteden kaynaklanan maksimum istemli kas gücündeki azalmadır. Kaslara yönelik yetersiz sinirsel uyarıyı içeren merkezi yorgunluk ve NMK'lerdeki değişiklikleri içeren periferik yorgunluk olarak ikiye ayrılır (Wen ve ark., 2009). Birçok nörotransmitter veya nöromülatör, hem periferik hem de merkezi sinir sistemindeki eylemler yoluyla bireyin egzersiz yapma yeteneğini etkiler. ACh, diyetle tüketilen bir bileşik olan kolin sentezlenir. (Spector ve ark., 1995). Motor kaslarındaki fonksiyonel başarısızlığın, yüksek frekanslı sinaptik aktivite sırasında sinaptik yarıta biriken ACh'den kaynaklanabileceği ve bunun sonucunda kas aksiyon potansiyeli oluşturmada başarısızlık oluşabileceği belirtilmiştir (Pope ve ark., 2005). Egzersize bağlı yorgunluğun, yorucu fiziksel egzersiz sırasında sinir terminallerinden sürekli ACh salınımına neden olabileceğine inanılmaktadır. AChE ekspresyonunda ve aktivitesinde gözlenen azalma, ACh'nin eksik hidrolizine ve sinaptik yarıta ACh'nin birikmesine yol açarak kolinerjik geri alımı yavaşlatacaktır. Fiziksel aktivite sonrası oluşan yorgunlukla beraber, ACh konsantrasyonunun arttığı, AChE'nin azaldığı ve aralarında negatif yönlü bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Aynı zamanda, egzersiz sırasında tekrarlayan sinir uyarımı AChR'nin duyarsızlaşmasına neden olabilir (Wen ve ark., 2009). Ancak farklı bir görüş nöromusküler eforun uzamasıyla, plazma kolinin tükenmesinin, ACh'nin yetersizliği nedeniyle yorgunluğa yol açabileceğini ileri sürmüştür (Spector ve ark., 1995). Sedanter koşullar altında kolin konsantrasyonunun ACh sentezini sınırlamaması muhtemeldir. Bununla birlikte, Boston Maratonu sonrasında koşucularda plazma kolinin önemli ölçüde azaldığı ölçülmüş. Bu durumun nöronal veya kas membranı fosfolipitleri veya diyet gibi diğer kaynaklardan ek kolin sağlanmadığı sürece nöromusküler iletimin bozulmuş olabileceğini düşündürmüştür (Conlay ve ark., 1992). Nöromusküler sinaptaki yorgunluğu değerlendirmeye yönelik bir yaklaşım, nöromusküler iletim için mevcut ACh miktarını değiştirmektir. Beyindeki kolin ve ACh seviyeleri doğrudan plazma kolin konsantrasyonuyla ilişkilidir (Haubrich ve ark., 1975; Cohen ve Wurtman, 1976; Ulus ve ark., 1989; Spector ve ark., 1995). Sıçanlar üzerinde yapılan deneylerde, kolin infüzyonu sırasında

yeni sentezlenen ACh salınmasına ve bunun çeşitli dokularda dakikalar içinde ACh'ye dahil olmasına yol açtığı belirtilmiştir (Haubrich ve ark., 1975). Bu nedenle, uzun süreli nöromüsküler eforlarda, plazma kolinin tükenmesinin, ACh'nin yetersizliği nedeniyle yorgunluğa neden olabileceği, plazma kolinin eksojen olarak artırılmasının ise nöromüsküler iletim için ACh kullanılabilirliğini arttırabileceği düşünülmüştür. Literatürdeki bu bilgilere bakıldığında yorgunluk mekanizması ve ACh arasındaki ilişkide bir tutarsızlık olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmaların çoğunun kolin ve AChE konsantrasyonları üzerine olması ve ayrıca ACh seviyelerinin değerlendirildiği araştırmaların azlığı ve yetersizliği sebebiyle araştırmamızda yorgunluk ve ACh arasındaki ilişkinin belirlenmesinin literatüre önemli katkısı olacağını düşünmekteyiz.

1. 1. Sinirsel İletim

Sinir sisteminin normal işleyişi için çok sayıda beyin hücresi (yani nöron) arasındaki etkili iletişim gereklidir (Valenzuela ve ark., 2011). İlk zamanlar, tüm kimyasal sinirsel iletiminin sinapsları içerdiği düşünülüyordu. Daha sonra bağırsaktaki düz kas nöromüsküler kavşaklarında ve diğer periferik otonom nöro-efektör kavşaklarında, herhangi bir sinapsın yokluğunda sinirsel iletimin gerçekleştiği gözlemlenmiş ve bu bölgelerdeki sinirsel iletimin sinaptik olmayan iletim içerdiği öne sürülmüştür. Buna göre sinir uçları, parakrin salgısına benzer şekilde nörotransmitterlerini hücre dışı boşluğa salgılar. Yerel olarak salınan bir vericiden etkilenen hedef hücreler, salınım bölgesinden binlerce nanometre uzakta olsalar bile sinirle etkilenmiş olarak kabul edilmişlerdir. Bu nedenle sinirsel iletimin, sinaptik ve sinaptik olmayan (kavşak) iki türü vardır (Goyal ve Chaudhury, 2013).

1. 1. 1. Sinaptik iletim

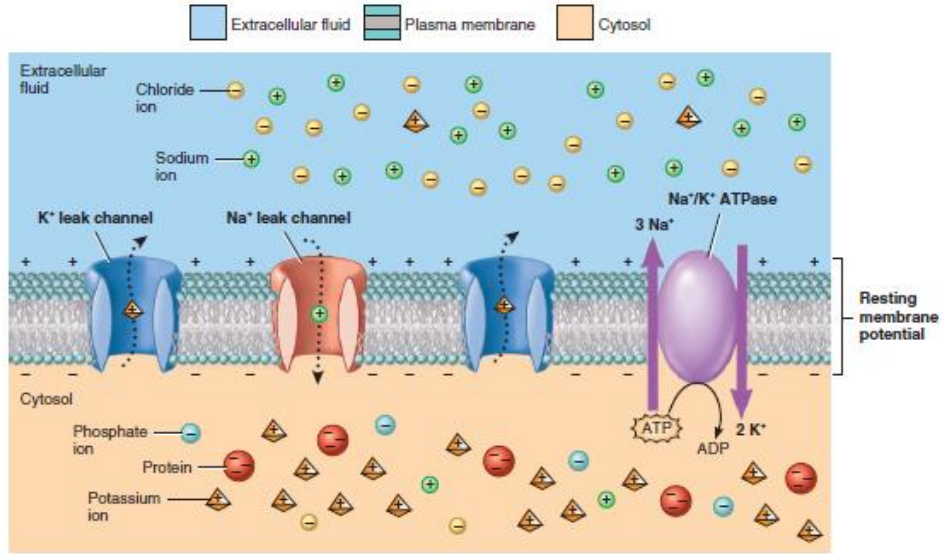
Nöronal iletişimin merkezi bir mekanizması, hedef hücredeki özel reseptörlere bağlanan ve onun aktivitesini değiştiren nörotransmitterlerin salınmasını içerir. Nöronlar bu nörotransmitterleri sentezler ve akson uçlarında lokalize olan kesecikler halinde toplarlar. Nöronal aktivasyon, nörotransmitterlerin aksonal terminallerden, dentrit adı verilen bitişik nöronlardaki dal benzeri çıkıntılara salınmasına neden olur. Dentritler, dentrik dikenler olarak bilinen küçük diken benzeri çıkıntıları içerir. Aksonal terminaller ve dentritler, sinaps adı verilen ve nöronlar arasındaki bilgi

alışverişinin önemli bir kısmına aracılık eden özel temas noktalarında buluşur (Valenzuela ve ark., 2011). Sinapslar, anatomik ve kimyasal olarak hızlı bir ilişki istasyonu görevi görecektir şekilde düzenlenmiştir. Sinir impulsunun gelmesi üzerine sinir terminalindeki veziküllerden hızla salınan ACh, postsinaptik bölgelere hızla bağlanır. Bu açık kanallar aktive edildiğinde, kas lifinin içine geçerek zarı depolarize eden ve kasılmaya neden olan sodyum (Na^+) iyonları için kullanılır (Goyal ve Chaudhury, 2013).

Aksiyon potansiyeli

Genel olarak elektrik sinyalleri iyonlar tarafından yönlendirilir. Hücre zarı seçici olarak veya yarı geçirgendir, bu da yalnızca belirli moleküllerin zardan geçebileceği anlamına gelir. Hücre zarı, zar boyunca Na^+ , potasyum (K^+) ve kalsiyum (Ca^{++}) iyonlarını arttırmak için geçici geçirgenliğini kullanır. Zar iyonlar için farklı geçirgenliğe sahiptir ve K^+ iyonları en yüksek geçirgenliğe sahiptir (Phillips ve ark., 2012; Milo ve Phillips, 2015). Bazı iyonların (örneğin Na^+ , K^+) ve diğer polar moleküllerin, zar tabakasından geçmelerine izin veren özel kanallar veya pompalar tarafından taşınması gerekir. Zar boyunca katyonlar (Ca^{++} , K^+ , Na^+) ve anyonlar (klorür) arasındaki konsantrasyon farklılıkları potansiyel bir fark yaratır (Phillips ve ark., 2012). Dinlenme halindeki hücre zarının Na^+ geçirgenliği çok düşüktür. Hücre içinde az miktarda Na^+ akabilmesine ve Na^+ ve K^+ sızıntı kanalları yoluyla hücreden bir K^+ akışı olmasına rağmen, konsantrasyon gradyanları Na^+/K^+ ATPaz pompası ve farklı sızıntı iletkenliği tarafından korunur. Pompalar 1 ATP molekülü harcayarak içeriye iki K^+ iyonu ve dışarıya üç Na^+ iyonu taşıyabilir. Na^+/K^+ pompasının çalışması, hem Na^+ hem de K^+ iyonları için zar boyunca dik konsantrasyon değişimleri oluşturur, ancak zar boyunca potansiyel fark çok küçüktür. Etkili bir Na^+/K^+ pompasının varlığında sızıntı kanalının açılması zar potansiyeli üzerinde dramatik bir etkiye sahip olabilir. Sızıntı kanalları açık olduğunda K^+ iyonları konsantrasyon gradyanını aşağıya doğru hareket ettirir, bu da hücrenin içerisini biraz daha negatif hale getirir. Na^+ kanallarının düzenli açılması, genellikle negatif olan dinlenme potansiyelinin pozitif döneşine neden olur. Genel olarak, maksimum iyon akışına sahip açık kanalların kimliği hücrenin potansiyelini belirler. Burada en yüksek geçirgenliğe sahip iyon, zarın dinlenme potansiyelini kendi tercih ettiği Nernst potansiyeline doğru yönlendirir. Bu nedenle, hücre dışındaki bir referans noktası

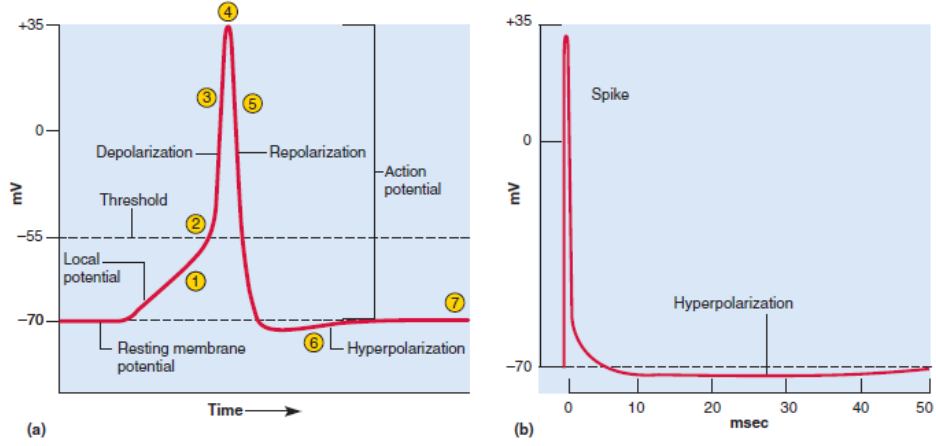
kullanılarak ölçülen dinlenme zar potansiyeli negatiftir ve -30 ile -90mV arasında, ortalama olarak -70mV'dir (Phillips ve ark., 2012).



Şekil 1. 1. İyon akışı (Tortora ve Derrickson, 2012).

Elektriksel bir sinyalin iletilmesi için zar potansiyellerinin değişmesi gerekir. Hücre içindeki negatif yükü değiştirmek için pozitif yüklü Na⁺ iyonlarının daha fazla akışı ile potansiyel farkının terse çevirmesi sonucunda hücre içi pozitif yüklenir. Bir uyarının zar potansiyelini -50 ila -55mV civarında bir eşik voltaja kadar depolarize ettiği bir noktada, Na⁺ kanalları açılır ve hücre içinde 40 mV'ye kadar bir aksiyon potansiyeli ortaya çıkar. Na⁺ kanalları açıldıktan sonra, K⁺ kanalları açılmaya başlar ve ardından hem Na⁺ hem de K⁺ tekrar kapanır (sadece yaklaşık 1 ms'lik süre sonra). Bu geçici açılma, zarı repolarize eden ve hatta hiperpolarize eden K⁺'nın dışarı akışına izin verir. K⁺ akışı potansiyel farkın yeniden sağlanmasına yani zarın 40 mV'den tekrar -70 mV'ye hatta -90 mV'ye kadar voltaj farkı oluşumunu sağlar (Fletcher, 2011).

K⁺ iyonları, yüksek konsantrasyondan (hücre içinden) düşük konsantrasyona (hücre dışına) doğru bir elektrokimyasal gradyan boyunca akabilir. Gerilim kapılı K⁺ kanallarının açılmasında kısa bir gecikme sonrasında 'gecikmeli doğrultucu akıma' neden olur. Hücre dışındaki K⁺ konsantrasyonunun yüksek oranda artması, kontrolsüz zar depolarizasyonuna yol açacaktır. Tersine, aşırı bir K⁺ akışı zarın hiperpolarizasyonuna neden olur (Ford ve ark., 2015).

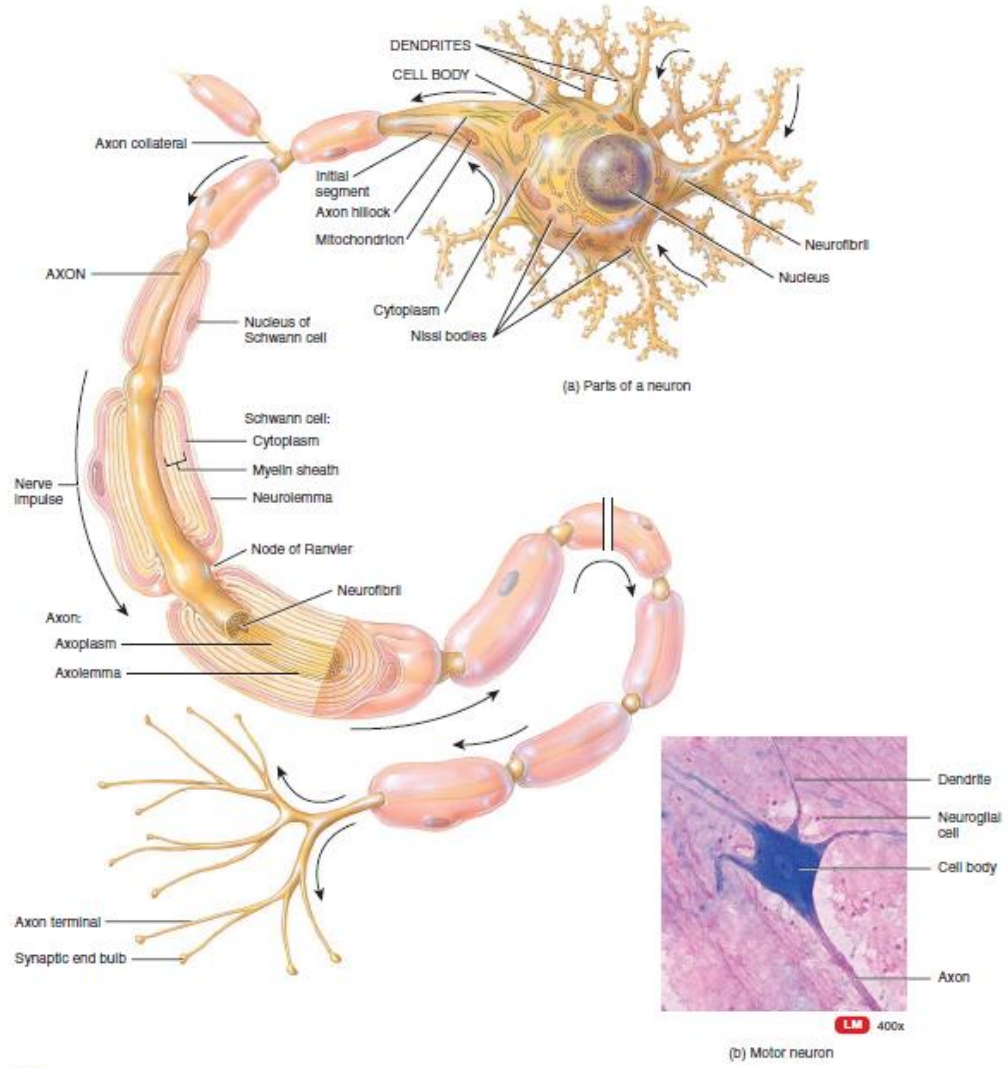


Şekil 1. 2. Aksiyon potansiyeli (Saladin, 2010).

Sinirsel aktivite, bir nöron gövdesi içinde bir aksiyon potansiyelinin üretilmesi ve bu potansiyelin boşluk-kavşaklar ve sinapslar üzerinde elektrositlere iletilmesi olarak iki ana bölüme ayrılabilir. Yüksek frekanstaki sinaptik iletimin anlaşılması için ACh salınımının, dağılımının ve konsatrasyonunu belirleyen mekanizmaların anlaşılması gerekir (Alkhammash, 2020).

1. 1. 2. Nöronun yapısı

İnsan beyninde nörotransmitterlerin salındığı nöronların sayısı 7 milyardan fazladır. Bir nöron, kortikal piramidal hücreden komşu kortikal nöronlara veya omurilik nöronlarına kadar diğer nöronlara değişken mesafeler yansıtan akson adı verilen ana bir yapıya, soma adı verilen hücre gövdesine ve akson uçlarında bir ağaç dalları gibi görülen ve komşu nöronlarla bağlantı kuran dentritlerden oluşur. Nöron hücre gövdelerinin çapı 5 μm 'den 100 μm 'ye, aksonların ise 0,1 μm 'den 10 μm 'ye kadar değişir. Aksonlar genellikle, nöronlardan üretilen aksiyon potansiyellerinin yayılması için önemli olan yalıtkan bir miyelin kılıfı ile çevrelenir (Webster, 2001).

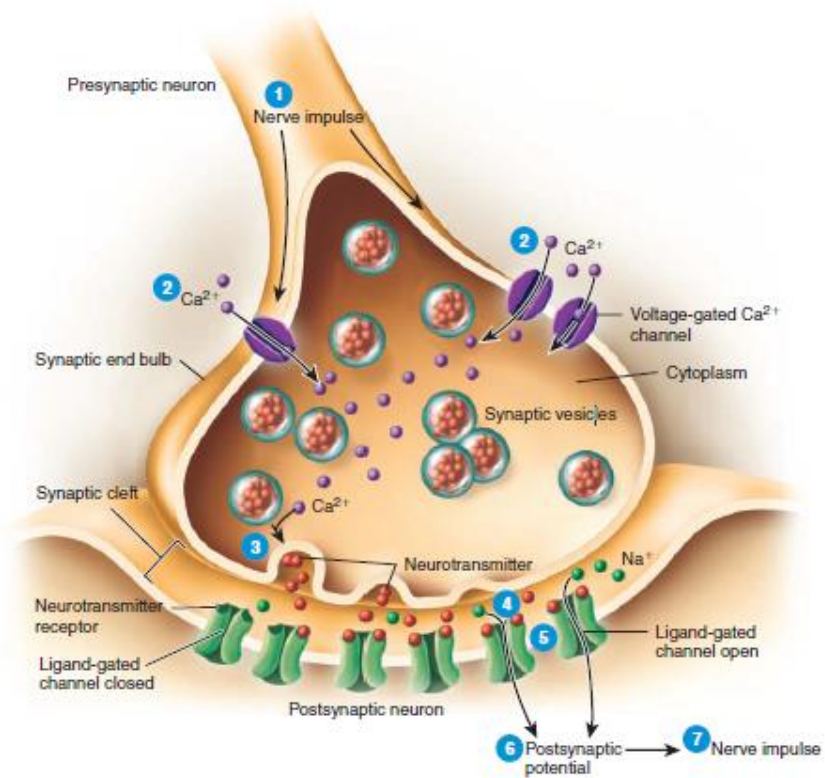


Şekil 1. 3. Sinir hücresi (Tortora ve Derrickson, 2012).

1. 1. 3. Sinaps

İletişim kuran herhangi iki nöron arasındaki bağlantıya sinaps adı verilir. Sinapstaki nöronlar doğrudan fiziksel temas halinde değildir ancak sinaptik yarık (aralık) adı verilen bir boşlukla ayrılırlar (Shier ve ark., 2012). Kimyasal sinaps, bir presinaptik sinir terminali, hücreler arası yapışkan temaslar tarafından sağlanan 20 ila 40 nm'lik bir sinaptik yarık ve bir postsinaptik sinir terminalinden oluşur (Peters ve Palay, 1996; Farsad ve De Camilli, 2003). Sinapslar çoğunlukla, iletişim kuran iki uyarılabilir hücre, tipik olarak nöronlar veya nöronlar ile kas hücreleri arasındaki asimetrik hücrelerarası bağlantılardır (Farsad ve De Camilli, 2003). Sinaptik bağlantılar, aksonal mekanizma yoluyla ortaya çıkar (Benson ve ark., 2001).

Presinaptik terminalin etrafında yüzlerce ve bazı durumlarda nörotransmitter molekülleri ile yüklenmiş binlerce küçük zara bağlı keseciklerin bulunduğu yoğun bir alt plazmalemmal sitomatriks vardır (Jahn ve ark., 1990; Farsad ve De Camilli, 2003). Bazen bir sinir terminali farklı postsinaptik temaslara sahip birden fazla aktif bölge içerebilir. Postsinaptik terminal ayrıca, nörotransmitter moleküllerinin aynı kökenli reseptörlerinin kümелendiği, postsinaptik yoğunluk olarak adlandırılan yoğun bir alt plazmalemmal sitomatriks içerir (Farsad ve De Camilli, 2003).



Şekil 1. 4. Kimyasal sinapslarda sinyal transferi (Tortora ve Derrickson, 2012).

PreSinaptik bölge

Presinaptik bölge, aksonal membranın özel bir bölgesi olarak tanımlanır ve akson terminalinde veya akson shaftı boyunca kendini gösterir. Sinaptik bağlantılar, sinir uyarılarının hızlı ve hassas bir şekilde iletilmesini sağlamak için presinaptik bölgenin tam olarak yan yana yerleştirilmiş postsinaptik bölgelerle asimetrik bağlanmasıyla oluşturulur (Tang ve ark., 2016). Nörotransmisyon sırasında, voltaj

kapılı kalsiyum kanallarını (VKKK) açmak için aksomal şaft boyunca presinapsa doğru bir aksiyon potansiyeli yayılır ve postsinaptik reseptörleri aktive etmek için özel AZ salınımı bölgelerinde sinaptik veziküllerin (SV) ekzositik fizyonu yoluyla nörotransmitterlerin salınmasına izin verir (Rizalar ve ark., 2021). Aksiyon potansiyelinin sinir terminaline varması üzerine, terminal membrandaki Ca^{++} kanalları açılır ve Ca^{++} 'nın sitoplazmaya akmasına izin vererek kenetlenmiş veziküller ve sinir terminal membranı üzerindeki bir dizi çözünebilir NSF Bağlanma Reseptörü (SNARE) proteinini aktive eder (Rizzoli, 2014). SNARE proteinleri vezikül fizyonu ve ekzositozdan sorumlu 60 proteinlik bir ailedir (Ungar ve Hughson, 2003). Hücre içi Ca^{++} ile aktivasyondan sonra, sinaptik veziküller üzerindeki v-SNARE, ACh'yi sinaptik yarığa boşaltan sinir terminalinin subsinaptik zarında t-SNARE ile birleşir (Südhof, 2000). Ekzositoz, "aktif bölgeler" olarak bilinen subsinaptik sinir terminalinin anahtar bölgelerinde meydana gelir (Südhof, 2000; Rizzoli, 2014). Yerleşik sinaptik veziküllerin harcanan havuzu daha fazla yenilenir ve bir dahaki sefere aktivasyon için hazır olur (Zhang, 2017).

Sinaptik yarık

Sinaptik bir yarık, presinaptik ve postsinaptik membranları ayırır. Sinaptik boşluğun genişliği 20-30 nm'dir. İskelet nöromusküler kavşağında bir tür sinaps olan motor uç plakasında sinaptik boşluk 100 nm kadardır. Merkezi sinir sistemi (MSS)'deki sinaptik boşluk genellikle bitişik bağlantı alanından daha geniştir (Goyal ve Chaudhury, 2013). Sinaptik boşluk, presinaptik ve postsinaptik membranları birbirine bağlayan proteinlerin sabitlenmesiyle karakterize edilir (Fannon ve Colman, 1996). Sinaptik boşluk ayrıca postsinaptik bölgenin zarındaki iyonotropik reseptörleri temsil edebilen 4-6 nm çapında ve 8-15 nm uzunluğunda kısa fibriler yapılar içerir. Sinaptik yarıktaki nörotransmitterlerin konsantrasyonu milimolar aralığa ulaşabilir ve 0,1-1 ms'lik bir zaman sabiti ile hızla bozulur (Goyal ve Chaudhury, 2013).

PostSinaptik bölge

Postsinaptik zarın yapısı, sinir terminali ile postsinaptik aparat arasındaki sinyal iletimini hızlandırmak için ergonomik olarak düzenlenmiştir. Postsinaptik zar, birincil sinaptik yarıklar olarak bilinen zar girintilerinden oluşur (Zhang, 2017). Oluk şeklindeki birincil sinaptik yarıklar, ikincil sinaptik yarıklar olarak bilinen zar

üzerindeki "kıvrımlara" benzeyen daha küçük zar invajinasyonlarına yol açar. Kıvrımların tepeleri AChR içerirken, oluklar voltaj kapılı Na⁺ kanallarını barındırır. Birincil sinaptik yarık, sinir terminalleri ile hizalanırken, sinaptik kıvrımların tepesi, terminaldeki aktif bölgeler boyunca konumlandırılır ve böylece ACh'nin AChR'lere ulaşmak için yayması gereken mesafeyi en aza indirir (Zhang, 2017). ACh tarafından sinir terminalinden aktivasyon üzerine, AChR ligand kapılı Na⁺ kanallarını aktive ederek uç plaka potansiyelleri (UPP) olarak bilinen bölgesel membran depolarizasyonlarını üretir (Wood ve Slater, 2001). UPP'ler, voltaj kapılı Na⁺ kanallarını aktive etmek ve bir aksiyon potansiyeli indüklemek için sinaptik kıvrımın tepesinden aşağıya oluğa doğru hareket eder (Wood ve Slater, 2001). Sinaptik kıvrımlar, UPP'yi voltaj kapılı Na⁺ kanallarını açmak için gereken eşiklere yükseltmeye yardımcı olur (Wood ve Slater, 2001). Sinir ucunun depolarizasyonundan sonra, bir miktar ACh molekülü salınır ve sinaptik yarık boyunca hareket eder ve burada postsinaptik zardaki nAChR'lere bağlanır (Punga ve Ruegg, 2012). ACh, reseptörün bağlanma bölgesine bağlandığında, her AChR'nin yapısında bir konformasyonel değişiklik meydana gelir. Bu kimyasal reaksiyon, kıvrımlara bitişik voltaj kapılı Na⁺ kanalları açıldığında ve Na⁺ (ve diğer katyonlar) iyonlarının akışının sarkolemmayı depolarize etmesine izin verdiği için tekrar bir aksiyon potansiyeline dönüştürülür. Nöral aksiyon potansiyeli bu nedenle nöromüsküler kavşağın (NMK) kaslı tarafında devam eder ve aslında sarkolemma boyunca NMK'den uzağa yayılır (Zhang, 2017).

Özelleşmiş bölgede ayrıca sarkolemmanın uzun süreli depolarizasyonunu önlemek için kimyasal reaksiyon dönüştürüldüğünde ACh'yi hidrolize eden AChE bulunur (Punga ve Ruegg, 2012). ACh'nin etkisi geçicidir ve kısa süre sonra sinaptik yarıkta bulunan AChE enzimi tarafından etkisiz hale getirilir. AChE, ACh'yi daha fazla ACh sentezi için sinir terminaline geri dönüştürülen koline geri ayırır (Zhang, 2017). NMK, etkili ve güvenilir iletişimi kolaylaştırmak için sinir ve kas sistemleri arasında köprü görevi görür. Ancak bu köprü, yüksek düzeyde düzenlenmiş ve geri bildirim duyarlı olan daha karmaşık bir sinyalleşme ağıdır (Gonzalez-Freire ve ark., 2014).

1. 1. 4. Postsinaptik ve presinaptik olaylar

Kimyasal sinaptik iletim, aksiyon potansiyelinin aksondan sinir terminaline doğru yayılmasıyla başlar (Farsad ve De Camilli, 2003). Nöronal membran normal olarak -70 mV civarında bir dinlenme membran potansiyeline sahiptir; Hücre dışı Na⁺ ve Cl ile yoğunlaşmış ve hücre içi K⁺ ile yoğunlaşmıştır ve iyon kanalları açıldığında konsantrasyon gradyanlarını aşağı doğru hareket etmeye hazırdır. Uyarıcı bir dürtü geldiğinde Na⁺ kanalları açılır ve bunlar artan bir Na⁺ akışıdır. Böylece Na⁺ akışı Na⁺ çıkışına eşit olduğunda, ancak -55 mV'de eşik potansiyeli olduğunda dinlenme potansiyeli Na⁺ için denge potansiyeline doğru hareket eder. Bu depolarizasyon, yayılan bir aksiyon potansiyelinin oluşmasına yol açar. Membran potansiyelinin başlangıcındaki eşik altı değişiklik, uyarıcı vericinin etkisine paraleldir ve salınan nörotransmittere göre boyut olarak derecelendirilir. Uyarıcı postsinaptik potansiyel olarak bilinir ve yaklaşık 5 ms sürer (Webster, 2001). Sinir terminalinde depolarize edici dürtü, aktif bölgede veya yakınında lokalize olan voltaj kapılı Ca⁺⁺ kanallarını açar ve bu da lokal Ca⁺⁺ konsantrasyonunda dört kata kadar bir artışa izin verir. Ca⁺⁺ artışı, nörotransmitter salınımıyla oldukça ilişkilidir ve sinaptik keseciğin aktif bölgeyi çevreleyen sinaptik plazma zarı ile fizyionunu tetikler (Farsad ve De Camilli, 2003). Aksiyon potansiyeli presinaptik terminale ulaşır ulaşmaz veziküller zarla birleşerek içeriklerinin sinaptik boşluğa salınmasına neden olur. Transmitter daha sonra yarık boyunca (yaklaşık 20-50 nm) ve elektrik organ hücrelerinin arka ucunda bulunan postsinaptik reseptörlere bağlanır (Pereda, 2014). Bu reseptörler iki farklı sınıfa ait olabilir, iyonotropik ve metabotropik reseptörler. Kimyasal olayla ilgili olanlar iyonotropik reseptörlerdir. Ligand bağlanması üzerine açılan Na⁺ ve K⁺ iyonlarının daha sonra elektrik organına doğru yayılan bir aksiyon potansiyeli oluşturmasına izin veren bir kanal proteinine bağlanırlar (Alkhamash, 2020). Ca⁺⁺ iyonları vezikül füzyonunu etkiler; aksiyon potansiyeli, presinaptik zardaki voltaj kapılı Ca⁺⁺ kanallarının kilidini açar. Ca⁺⁺ konsantrasyonu genellikle hücrenin dışında hücre içine göre çok daha fazla olduğundan, hızlıca kanaldan hücreye girebilir ve burada daha sonra kalmoduline bağlanırlar (Yamagata, 2003). Kalmodulin, sinapsin I'i fosforile eden kalmodulin bağımlı protein kinaz II ile birleşir. İkinci protein hem veziküllere hem de vezikülleri çevreleyen hücre iskeleti aktine bağlanır (Alkhamash, 2020). Bununla birlikte, fosforilasyon üzerine, sinapsin I yapısını değiştirir ve vezikül-

aktin bağlantısından ayrılır, bu daha sonra veziküllerin plazma zarına kenetlenmesini sağlayarak içeriğini sinaptik yarığa bırakır (Yamagata, 2003). Nörotransmitterler sinaptik boşluğa salındıktan sonra, sürekli sinyalleşme için hazır kalırlar. Çoğu sinyal yalnızca sınırlı bir zaman aralığı için geçerli olduğundan, devre dışı bırakılmaları veya kaldırılmaları gerekir. Bunun için endositoz yoluyla presinaptik hücre yolundaki verici moleküller tarafından geri alım uyarılır. Ortaya çıkan vezikül daha sonra bir sonraki nöronal iletim için tekrar kullanılabilir. Nöral sinyal AChE'nin ACh'yi inhibe edilmesiyle devre dışı bırakılır. Bu enzim ACh'yi asetat ve koline ayırır. Sonrasında, presinaptik zar tarafından alınabilir ve asetil-CoA kullanarak tekrar ACh'ye dönüştürebilir. Nörotransmitterlerin devre dışı bırakılması, nöronal iletim ve dolayısıyla organizmanın hayatta kalması için büyük önem taşır. AChE, postsinaptik zarın yakınında bulunabilir ve blokajı, nöronları aşırı uyarılması yoluyla ölüme yol açabilir (Janeczek ve ark., 2018).

Presinaptik inhibisyon, postsinaptik formdan (5 ms) çok daha uzun sürebilir (50-100 ms) ve nöronun genel tepkisini doğrudan azaltmadan belirli bir uyarıcı girdiyi kesmenin çok etkili bir yolu olabilir. Nörotransmitterin aynı reseptör tarafından hem presinaptik depolarizasyonu hem de geleneksel postsinaptik hiperpolarizasyonu nasıl üretebildiği belirsizdir, ancak her iki durumda da artan bir Cl akışı söz konusu gibi görünmektedir. Sinir terminalleri, artan Cl akışı nedeniyle hiperpolarize olmak yerine depolarize edilmişse, bunların dinlenme membran potansiyeli hücre gövdesinininkinden farklı olmalıdır, böylece Cl girdiğinde ve potansiyel denge potansiyeline doğru hareket ettiğinde hiperpolarizasyon yerine depolarizasyon olur ve böylece sinirsel iletim tamamlanır (Webster, 2001).

1. 1. 5. Asetilkolin (ACh)

Sinaptik iletimin temeli, sinaptik veziküllerdeki bir döngünün farklı aşamalarında gözlemlenebilen nörotransmitterlerin sık sık salınmasını destekleyen fosfolipitlerden yapılmış küçük organellerdir (Ribault ve ark., 2011). ACh, katekolaminler, dopamin, norepinefrin ve epinefrin, ayrıca serotonin, gama-aminobütirik asit (GABA), glisin ve glutamat, gibi en önemli nörotransmitterlerdendir. Sinapta yardımcı vericiler olarak önemli bir rol oynar (Neumann, 2021). Bu bir organizmada bilgi iletimi ve birçok kas hareket gibi, hafıza ve uyku-uyanıklık ritmini

düzenleyen nörotransmitterdir (Picciotto ve ark., 2012; Thomsen ve ark., 2018). Ayrıca, kalp atış hızını, sindirimi, nefes almayı ve diğer otonomik işlevleri düzenlemede (Picciotto ve ark., 2012), vazodilatasyon (Furchgott ve ark., 1987) ve immün hücre fonksiyonunun modülasyonu gibi diğer aktivitelerde de rol alır (Fujii ve ark., 2017). Genel bilinenin aksine, ACh sadece kasla ilgili motor uç plakalarındaki aktivitede değil, aynı zamanda zihinsel bir aktivitede de önemli rol oynar (Picciotto ve ark., 2012).

ACh, kolinerjik nöronların, sentetik kolin asetiltransferaz enziminin etkisiyle kolinden ve kofaktör asetil koenzim A (A-CoA)'dan sentezlenir. Serbest bırakılan kolin yüksek afiniteli kolin alımı işlemi ile presinaptik terminale geri taşınır. ACh, kolin ve A-CoA kullanılarak sentetik enzim kolin asetil transferaz (ChAT) tarafından oluşturulur. ACh, veziküler asetilkolin taşıyıcı vasıtasıyla sinaptik veziküller plazma zarı ile birleşir ve yarığa salınır. Yeterli kolinesteraz inhibitörleri AChE'ye bağlandığında verici bozulmasını bloke eder ve ACh sinaptik yarıқта birikir. Bu postsinaptik hücre üzerindeki kolinerjik reseptörlerin kalıcı olarak uyarılmasına yol açar. Postsinaptik reseptörlerin aşırı aktivasyonu ise uzun süreli kolinerjik reseptör sinyalleşmesine ve postsinaptik hücre fonksiyonunda ilişkili değişikliklere yol açar (Pope ve ark., 2005).

ACh iki farklı reseptör ile bağlanır. Bunlar ligand kapılı iyon kanallı nikotinic reseptörleri (nAChR), ve metabotropik veya muskarinik reseptörleridir (mAChR) (Picciotto ve ark., 2000; Wess, 2003). Bunlar da Gq bağlı protein reseptörleri ve bölünebilir 5 alt tipe ayrılır (M1, M2, M3, M4 ve M5). M1, M3 ve M5 reseptörleri, uyarılabilirliğin artması veya dopamin salınımının uyarılması gibi oldukça uyarıcı özelliklere sahipken (Raiteri ve ark., 1984; Douglas ve ark., 2002), M2 ve M4 reseptörleri, kolinerjik terminallerde antagonistik bir şekilde hareket eden inhibitör fonksiyonlara sahiptir (Douglas ve ark., 2002; Woodin ve ark., 2003). M3 reseptörü (m3AChR) merkezi sinir sistemi boyunca dağılmıştır ve kalp, akciğer, pankreas, düz kaslar, endokrin ve ekzokrin bezlerinde bulunur (Tuček ve ark., 1984; Wess, 2004).

nAChR, sinapsın her iki yanında yer alabilir (sinaptik öncesi ve sonrası) ve nörotransmitterlerin salınımını indükleyebilir (McGehee ve ark., 1995; Wonnacott, 1997), veya sinyal iletimi için uyarım oranını arttırabilir (Ji ve ark., 2001; Bucher ve

Goaillard, 2011). nAChR'nin presinaptik zarla aktivasyonu, nörotransmitterlerin salınmasını indükleyen K⁺ iyonlarının depolarizasyonu yoluyla doğrudan veya dolaylı olarak Ca⁺⁺ iyonlarının akışına yol açar (Shen ve Yakel, 2009). Aktivasyon üzerine ACh, kas kasılması veya sinyal iletiminde olduğu gibi, postsinaptik zar üzerinde uyarıcı veya inhibe edici nAChR üzerinde hareket etmek üzere sinaptik yarığa salınır (Neumann, 2022).

ACh salınımında, difüzyonun AChE'nin ve AChR'ye bağlanmasının nöromüsküler kavşaktaki ACh konsantrasyonunu tanımlamadaki rolü göz önünde bulundurulmalıdır. Bir sinaptik vezikülün salınması kas hücresinde ölçülebilir eşik altı bir depolarizasyon üretir. Bununla birlikte, bir aksiyon potansiyelinin oluşması aynı anda birçok vezikül salar. Tüm aksiyon potansiyelleri nörotransmitter ekzositozunu başarılı bir şekilde uyarmaz. Bu nedenle, nöromüsküler bağlantı iki farklı aşamada gerçekleşir. ACh'nin presinaptik salınımı ve bunu takiben postsinaptik aktivitesi (Hartzell ve ark., 1976). ACh çok sayıda salınır, ancak AChR'yi etkinleştirmeden önce AChE tarafından hızlı bir şekilde inhibe edildikleri için tümü reseptörlere başarılı bir şekilde bağlanamaz. Genel olarak, ACh moleküllerinin sadece beşte biri yarığa salınır (Land ve ark., 1980). Yükselmiş sinaptik ACh seviyeleri, postsinaptik hücreler üzerindeki kolinerjik reseptörlerin kalıcı olarak uyarılmasına ve ardından kolinerjik reseptör aracılı sinyal yollarının değişmesine yol açar. Bu hücrel değişiklikler doku/organizma düzeyinde işlevsel değişikliklere yol açar (Pope ve ark., 2005). Serbest bırakıldıktan sonra sinaptik yarığa ACh konsantrasyonunun dağılımını birkaç faktör ve mekanizma belirleyebilir. Bunlar, yarığın geometrisi, ACh'nin difüzyon hızı, vezikül sayısı, verici difüzyon kat sayısı, nAChR üzerindeki bağlanma bölgelerinin varlığı ve AChE'nin enzim reaksiyon hızını içerir (Aidoo ve Ward, 2006).

ACh sadece merkezi sinir sisteminde değil diğer dokularda da bulunur. 1970'lerin başlarında muskarinik reseptör stimülasyonu yoluyla T hücresi sitotoksitesinin amplifikasyonu keşfedilmiştir (Strom ve ark., 1972). Dahası, ACh sadece nöronlar tarafından üretilip salınmaz, aynı zamanda CD4⁺ T hücreleri, B hücreleri ve ILC2'ler gibi birkaç bağışıklık hücresi tarafından da üretilir ve salınır (Cox ve ark., 2020; Chu ve ark., 2021). B hücreleri tarafından sinir sisteminden bağımsız olarak salgılanan ACh, endotoksemi sırasında nötrofillerin toplanmasını modüle edebilir (Reardon ve ark., 2013). Çalışmalar, T hücreleri tarafından üretilen

ACh'nin, nAChR'ler aracılığıyla sinyal verdiğini göstermektedir (Báez-Pagán ve ark., 2015).

1. 1. 6. ACh sentezlenmesi

ACh tüm hücrelerin zarlarında bulunan kolin tarafından sentezlenir ve salınma oranını etkileyebilir. Kolin, lesitin, sfingomiyelin ve plazmalojenlerin polar alt birimlerini oluşturur (Blusztajn ve Wurtman, 1983). ACh sentezini sürdürmek için kolinin ya olağanüstü etkili bir geri alım mekanizmasına sahip olması veya dolaşımdaki fosfatidilkolin ya da lisolesitin alımı ve ardından hidrolizi gereklidir (Kuhar ve Murrin, 1978).

ACh sentezinin ilk adımında kolin, daha yaygın olarak kolinerjik nöronların terminallerinde yer alan yüksek afiniteli Na^+ 'ya bağımlı bir alım sistemi tarafından hücre dışı alandan alınır (Prado ve ark., 2002; Amenta ve Tayebati, 2008). Kolinin Na^+ bağımlı alım sistemi tarafından kolinerjik terminallere aktarılması, ACh sentezi için bir hız belirleyicidir. Bu Na^+ 'ya bağımlı kolin taşınması, ACh'nin salınımı ve isteğe bağlı sentezi ile ilişkilidir. Klasik nörotransmitterlerin çoğunluğu sinir terminallerinin sitozolünde sentezlenir ve daha sonra ekzositotik salınmadan önce sinaptik keseciklere depolanır (Amenta ve Tayebati, 2008). Kolin asetiltransferaz (ChAT) enzimi ACh sentezinden sorumludur ve yüksek afiniteli Na^+ 'ya bağımlı kolin taşıyıcısı tarafından alınan kolini kullanır (Prado ve ark., 2002; Amenta ve Tayebati, 2008). ACh sentezi, ACo-A, kolin ve ACh biyosentetik enzim ChAT'yi içerir (Amenta ve Tayebati, 2008; Marinova ve ark., 2022). Nörotransmitter, iki protonu bir ACh molekülü ile değiştirmek için bir proton ATPase tarafından üretilen elektrokimyasal gradyanı kullanan, 12 transmembran alanlı bir protein olan veziküler asetilkolin taşıyıcısının (VACHT) aktivitesi ile sinaptik keseciklerde birikir (Amenta ve Tayebati, 2008).

ChAT enzimi ve ACo-A, merkezi ve periferik sinir sisteminde kolinerjik nörotransmisyon için gerekli olan anahtar bir belirteçdir. ChAT, insanlarda molekül ağırlığı 82 veya 69 kDA olan tek iplikli bir proteindir (Prado ve ark., 2002) ve çözünebilir formları membranlara geri dönüşümlü olarak bağlanabilir (Blusztajn ve Wurtman, 1983) ve sinaptozomal membranlardan tuz yıkama yoluyla ayrılmayan,

membrana bağlı bir ChAT formu mevcut olabilir (Smith ve Carroll, 1980; Benishin ve Carroll, 1981). ChAT kısa süreli düzenlenmesinde, enzimin hücre içi dağılımı, presinaptik terminaldeki iyonik modifikasyonlar ve protein kinazların neden olduğu fosforilasyonla ilişkidir. Hüresel proteinlerin kinazlar tarafından fosforilasyonu, hücre içi sinyal iletiminde yaygın ve önemli bir düzenleyici mekanizmadır. ACh sentezinde yer alan proteinlerin fosforilasyonu birçok etki yaratabilir. Örneğin fosfataz inhibitörlerine kısa süre maruz kalmanın ACh sentezini ve ChAT aktivitesini azaltırken, okadaik asidin ChAT aktivitesinde artışa neden olduğu belirtilmiştir (Prado ve ark., 2002).

ChAT fosforilasyonu Ca^{+} bağımlıdır ve Ca^{+} /kalmodulin protein kinaz inhibitörleri tarafından önlenir. Fosforilasyonun, enzimin sitoplazma ve membran bölünmesini modüle etmesi, katalitik aktiviteyi ve substrat spesifikliğini değiştirme olasılığı ACh biyosentezini düzenler (Prado ve ark., 2002). ChAT'ın sinaptozomal aktivitesi iyonik kuvvete göre değişiklik göstererek inhibisyon farklılığı oluşturabilir. Bu inhibisyon, ACh'nin sentez hızını etkileyebilir çünkü sinir terminallerindeki ACh konsantrasyonları 20 ila 50 mM'ye ulaşabilir. Ancak, ChAT'ın kinetik özelliklerinin iyonik güçten değil, Cl^{-} konsantrasyonundan etkilendiği de belirtilmiştir (Blusztajn ve Wurtman, 1983). Aksiyon potansiyeli sırasında presinaptik terminallere giren Cl^{-} 'nin ChAT'yi aktive ederek maksimum hızını arttırdığı gösterilmiştir. Enzimin her iki substratına olan afinitesi eş zamanlı olarak azalarak, aktivitenin intranöronal kolin ve asetil-CoA konsantrasyonlarına daha bağımlı hale gelmesine neden olabilir. Aksiyon potansiyeli geçtikten sonra sinir terminallerindeki Cl^{-} konsantrasyonu azalır ve muhtemelen ACh sentezini yavaşlatır (Feigenson ve Barnett, 1977).

1. 1. 7. Asetilkolinesteraz (AChE)

AChE, sinaptik yarıktaki kalıcı olarak bulunur ve ACh moleküllerini parçalar. İmpuls iletiminde başlıca biyolojik rolü, ACh'yi asetat ve koline parçalamaktır. Bu nedenle, ACh'nin hızlı hidrolizine neden olan impuls iletiminde yer alan anahtar bir bileşendir. ACh'nin hidrolizi, ACh konsantrasyonunun profilinin tanımlanmasına yol açar (Alkhamash, 2020).

Tüm AChE formları glikoproteindir, salgılanır ve zara bağlıdır, bu nedenle salgı yolunda benzer işlemlerden geçerler. Sentezlenmesi endoplazmik retikulumda gerçekleşir. Daha sonra endoplazmik retikulumdan ve sonraki işlemler için Golgi aygıtına taşınmadan önce uzun bir süreçten geçerler. İşlemin ardından AChE formları, uygun hücre yüzeyi alanına taşınmak üzere trans-Golgi aygıtında tubulo-vesiküler organellere paketlenir (Rotundo, 1988).

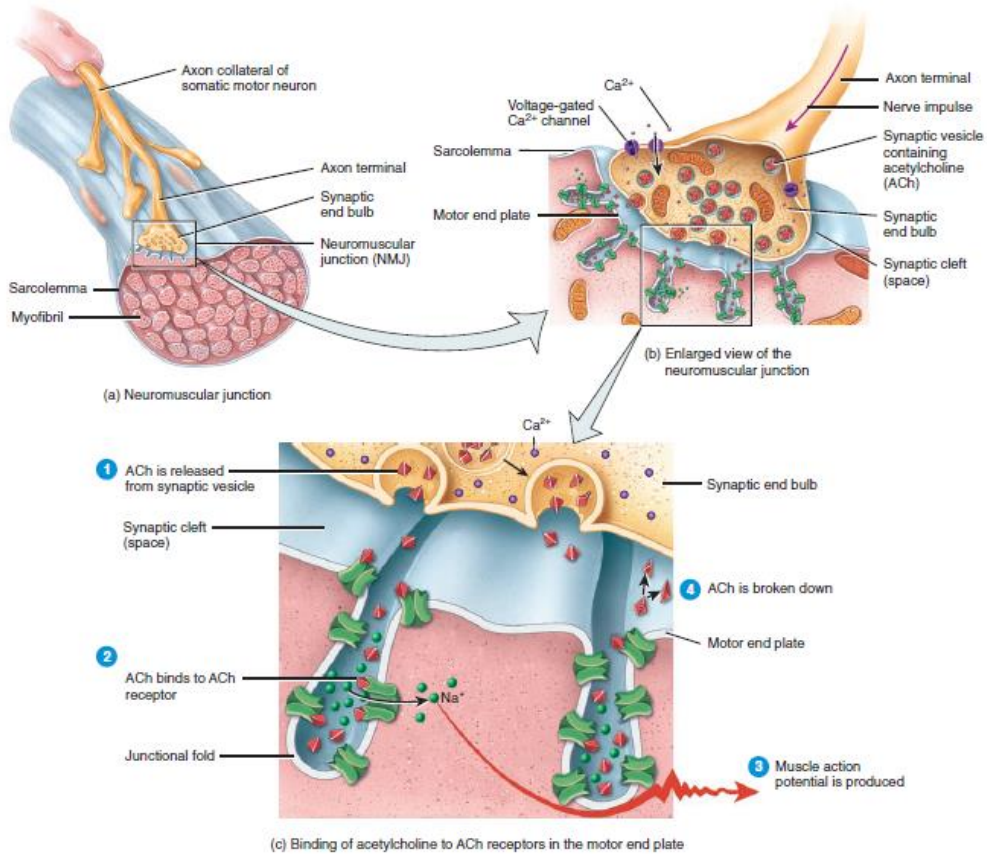
Normal koşullar altında AChE, ACh'yi hızlı ve verimli bir şekilde hidrolize eder. İnaktivasyondan önce ACh molekülleri, postsinaptik hücre zarı boyunca iyon akışını değiştirerek veya hücre içi ikinci habercilerin üretilmesi yoluyla hücre içi işlevi değiştirmek için postsinaptik kolinerjik reseptörlerle etkileşime girer. İnhibitörlerdeki kolinesteraz önemli sayıda AChE molekülüne bağlandığında, ACh'nin verici bozulması önlenir ve verici moleküler sinapta birikir (Pope ve ark., 2005). AChE transkriptleri, kendilerini eksprese eden hücreler boyunca rastgele dağılım göstermez, kasta Pumilio2 adı verilen bir RNA bağlayıcı protein aracılığıyla bağlandıkları (Marrero ve ark., 2011), endoplazmik retikulum ile sıkı bir şekilde ilişkili çekirdeklerin çevresinde oldukça lokalize görünmektedir (Jasmin ve ark., 1993; Rossi ve ark., 2000).

Salgı yolu boyunca taşıma süresi, sentez zamanından plazma zarında salgılanmaya kadar yaklaşık 3 saat gerektiren bir süreç içerir. Bu taşıma süresi, Golgi aygıtından geçişi ve asparagin bağlantılı oligosakaritlerin işlenmesi ve diğer katalitik ve katalitik olmayan alt birimlerle birleştirilmesi dahil olmak üzere tüm hücre içi işlem olaylarını içerir. Çalışmalar, altta yatan işlem olaylarının tüm hücre tiplerinde çok benzer olduğunu ve bunun da hem sinirlerde hem de kasta translasyon sonrası modifikasyonlardaki benzerliği açıkladığını göstermektedir (Rotundo, 2017).

1. 2. Nöromüsküler Kavşak (NMK)

Kas ile sinir, periferik sinir sisteminin iskelet kası lifleriyle temas ettiği sinaptik bir bağlantı olan nöromüsküler kavşak (NMK) adı verilen özel bir bölge düzeyinde iletişim kurar. Vücudun istemli hareketleri ve nefes alıp verme gibi önemli hayati süreçlerini yönetir (Rudolf ve ark., 2019). Sinir aktivitesi sadece kas kasılması oluşumu değil, aynı zamanda miyoblastın oryantasyonunu indükleyebilir (Mège ve ark., 1994) ve lif tipi spesifikasyonunu ve miyozin izoformlarının ekspresyonunu da etkiler (Schiaffino ve Reggiani, 1996).

Periferik sinir sisteminin motor nöronları, NMK'da iskelet kasını innerve eder. NMK ara yüzü üç farklı bölgeden oluşur; presinaptik (sinaptik öncesi), sinaptik içi ve postsinaptik bölge (sinaptik sonrası) (Punga ve Ruegg, 2012). Son zamanlarda nöromusküler sinapstaki kritik bir hücresel bileşen olan Perisinaptik schwann hücreleri olarak adlandırılan sinapsla ilişkili glial hücrelere dikkat çekilmiştir (Lepore ve ark., 2019). Perisinaptik schwann hücreler NMK gelişiminde ve yetişkin nöromusküler uç plakasının bakımında ve yeniden modellenmesinde aktif bir rol oynar. Gelişim sırasında schwann hücrelerinin büyüyen aksonlarla birlikte yer değiştiği ve kas-sinir temaslarından hemen önce NMK'ye yakın konumlandığı gösterilmiştir (Feng ve Ko, 2008). Ayrıca, sinaptik büyüme döneminde, önce sayılarını arttırdığı ve akson büyümesi ve innervasyonu sırasında rehberlik rolü olduğu belirtilmiştir. Perisinaptik schwann hücrelerin eksikliği, gelişim sırasında sinapsların tamamen kaybına neden olabilir (Lin ve ark., 2000; Koirala ve ark., 2003).



Şekil 1. 5. Nöromusküler kavşağın yapısı (Tortora ve Derrickson, 2012).

NMK'nın bileşenlerinden olan presinaptik bölge, ampul şeklindeki sinaptik buton ile motor sinir terminalinden oluşur. Post-sinaptik bölge, yoğun şekilde düzenlenmiş nAChR sahip özel bir kas zarı olan subsinaptik sarkolemmayı ifade eder. Sinir terminalinin zarı, voltaj kapılı Ca^{++} kanalları ve ACh içeren keseciklerle zengin bir şekilde doludur (Punga ve Ruegg, 2012). Sinirsel sinyal, sinir terminaline ulaşıncaya kadar motor nöron boyunca bir aksiyon potansiyeli aracılığıyla yayılır. ChAT, ACh'yi sentezler ve sinir terminalinde depolanan veziküllerde paketler. Voltaj bağımlı Ca^{++} kanalları açılır, Ca^{++} iyonları sinir terminaline akar ve bu daha sonra ACh ile dolu veziküllerin sinaptik yarığa salınmasını tetikler (Patton, 2003).

Sinaptik içi bölge ağırlıklı olarak sinaptik sonrası bölgeye stabilite sağlayan sinaptik bazal lamina formundaki hücre dışı matristen oluşur (Patton, 2003). Bu sinaptik bazal lamina morfolojik olarak tanımlanabilir ve yüksek düzeyde yapılandırılmıştır (Sanes ve Chiu, 1983). Bazal lamina tüm kas lifi etrafında bir kılıf oluşturur, ancak bazal laminanın sinaptik ve ekstra sinaptik kısımları moleküler bileşim ve işlev açısından farklılık gösterir (Chiu ve Sanes, 1984). NMK'de, bu bölgede sarkolemmayı saran bazal lamina tarafından kavşak kıvrımları oluşturulur (Patton, 2003). Bu nedenle, subsinaptik sarkolemma, kas zarının özel bir parçası olarak kabul edilir ve nöronun altında ve ondan ayrıldığı için postsinaptik bölge olarak adlandırılır. En çarpıcı özelliği, yoğun şekilde yerleştirilmiş gömülü nAChR'lerdir. Yerleştirildikleri kıvrımlar, çok daha fazla sayıda AChR ve bunlarla ilişkili postsinaptik proteinlere izin verdiğinden, alınacak nöral iletim için mevcut yüzey alanını arttırmak için hayati öneme sahiptir (Lepore ve ark., 2019).

1. 2. 1. Postsinaptik bileşenleri

Postsinaptik zar proteinlerinin düzeni karmaşıktır ve ancak daha yakın zamanda aydınlatılmıştır. Kas spesifik tirozin kinaz (KSTK), düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilgili protein 4 (LRP4) sinaptik bileşenlere sahip transmembran proteinlerdir, rapsin ve kinaz 7'nin aşağı akışı (Dok7) nAChR ile bağlantılı alt sinaptik proteinlerdir (Faulmann, 2019).

AChR, ACh tarafından aktive edilen kolinerjik reseptör (nAChR), nöral iletimin miyofibere çevrilmesindeki en önemli bağlantıdır (Albuquerque ve ark.,

2009). Bu molekül için uzun yıllardır yapılan araştırmalar, onun NMK'deki öneminin yanı sıra NMK oluşumu ve bakımının iyi bir şekilde anlaşılmasının yolunu açmıştır (Nickel ve Potter, 1973; Raftery ve ark., 1974; Saitoh ve ark., 1980).

nAChR, ikinci haberci proteinleri kullanmadan sarkolemmanın iyon kanallarını doğrudan etkiler. Doğrudan bağlantı nedeniyle, nAChR'ler, genellikle mikro saniyeler içinde, inanılmaz derecede hızlı oranlarda tepki verir (Faulmann, 2019). nAChR, alt tiplerin alt birim kompozisyonunda farklılık gösterdiği nöronal ve kas tipi reseptörlere bölünebilir (Wang ve ark., 1996).

Rapsin

AChR yapısal bütünlüğünün ve sonraki işlevinin korunmasında hayati önem taşıyan sitoplazmik membranla ilişkili bir yapı iskele proteinidir. Rapsin, AChR kümelenmesi ve postsinaptik hücre iskeleti organizasyonunda önemli rolü vardır (Ramarao ve ark., 2001; Faulmann, 2019). Rapsin, AChR'nin sitoplazmik alanlarına bağlanır (Ramarao ve ark., 2001) ve reseptör ile yaklaşık 1:1 stokiyometride dağıldığı tahmin edilmektedir (Brockhausen ve ark., 2008). İlginç bir şekilde rapsin, fetal AChR kümelerinin hücre içi sinaptik bölgesinde, oluştukları anda mevcuttur (Noakes ve ark., 1993).

Kas spesifik tirozin kinaz (KSTK)

Rapsin gibi, transmembran kas spesifik tirozin kinaz reseptörü, NMK'ların oluşumundan ve stabilizasyonundan sorumludur (Hubbard ve Gnanasambandan, 2013). Alt sinaptik kompleksteki rolüne ek olarak, aynı zamanda alt sinaptik çekirdeklerdeki gen transkripsiyonunu da düzenler (Strochlic ve ark., 2005).

KSTK aktivasyonu karmaşıktır ve çok sayıda başka sinaptik protein içerir. Motor nörondan türetilen glikosillenmiş bir proteoglikan olan nöral agrin, KSTK'nın fosforilasyonundan ve sonrasındaki aktivasyonundan sorumlu nöral sinyaldir (Kim ve Burden, 2008). NMK'de AChR kümelerinin stabilize edilmesinden sorumludur (Gervásio ve ark., 2007).

LRP4

Diğer bir ilgili transmembran proteini, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LDLR) ailesinin bir üyesidir ve bu kompleks ile agrin için bir reseptör görevi görür ve ardından KSTK aktivasyonunu etkiler (Zhang ve ark., 2008). Bu nedenle, NMK gelişimi için agrin/KSTK sinyal yolunda hayati bir role sahiptir ve tanımlanan diğer roller, uzuvların, akciğerlerin, böbreklerin ve ektodermal organların gelişiminde rol oynamayı içerir (Johnson ve ark., 2005; Simon-Chazottes ve ark., 2006). LRP4/KSTK kompleksinin gelişmiş bir etkileşimini yaratır (Zhang ve ark., 2008). Bu bazal etkileşim KSTK'nın kısmi sürekli aktivasyonu için yeterlidir. Azalan LRP4 ekspresyonu, azalmış agrin bağlanması, KSTK aktivasyonu ve AChR kümelenmesinin zincirleme etkisini yaratır (Hubbard ve Gnanasambandan, 2013).

Dok7

Sitoplazmik adaptör protein olarak sınıflandırılan Dok7, kalpte ve daha belirgin olarak iskelet kasının NMK'sinde eksprese edilir (Müller ve ark., 2010). KSTK'nın yukarı akış aktivatörü ve aşağı akış substratı olarak ikili bir rol oynar (Hubbard ve Gnanasambandan, 2013). Nöral agrin, LRP4, KSTK ve Dok7 birlikte, sinaptik sonrası zarda AChR kümelenmesinde hayati önem taşıyan bir sinyal kaskadı oluşturur. (Faulmann, 2019).

1. 2. 2. Presinaptik bileşenleri

Fonksiyonel bir presinaptik bölmenin oluşumu, üç ana yapı bloğunun biyosentezini, aksonal taşınmasını ve birleştirilmesini gerektirir. Bu yapılar, sinaptik hücre yapışma molekülleri (sCAM'ler), AZ sitomatrisi (CAZ) ve sinaptik Veziküllerdir (SV) (Rizalar ve ark., 2021).

Sinaptik hücre yapışma molekülleri (sCAMs)

Transmembran sCAM'ler presinaptik ve postsinaptik uzmanlaşmaları indükleyerek bu iki yapının hizalanmasını koordine eder (Scheiffele ve ark., 2000). sCAM'ler birçok protein ailesinden oluşur (Rizalar ve ark., 2021). Bu genlerin birçoğu çoklu izoformla ve binlerce ek varyantı halinde mevcut olup, sayısız sCAM proteinine yol açar (Sanes ve Zipursky, 2020). Hedef tanıma ve sinaps spesifikasyonu aracılık

eden sinaptik barkodları tanımlar. Ayrıca bir hücre içindeki eşleşmeyen sCAM izoformlarıyla eşleşme oranını kontrol ederek transsinaptik sinyal yollarının gücünü belirler ve bu da daha sonra dallanma, sinaptik hedef tanıma ve seçme gibi olaylarda aksonları düzenler (Rizalar ve ark., 2021).

AZ sitomatrisi (CAZ)

CAZ, Cav'lerin ve SV'lerin yeni ortaya çıkan presinaptik bölme içinde yakalanması ve konumlandırılmasını sağlar (Jin ve Garner, 2008). AZ proteinlerinin kaybının sinaps sayısı, sCAM lokalizasyonu veya toplam SV havuzu büyüklüğü üzerinde küçük etkileri olmasına rağmen, birçok durumda nörotransmisyonu ve anahtar presinaptik bileşenlerin lokalizasyonunu etkiler (Jin ve Garner, 2008; Südhof, 2017).

Sinaptik veziküller (SV)

Nörotransmitterlerin depolanmasını ve salgılanmasını sağlayan SV'ler, presinaptik mekanizmanın merkezi bir unsurudur. SV'ler integral membran proteinlerinden, nörotransmitter taşıyıcıları ve sinapsinler gibi bir dizi SV ile ilişkili proteinlerden oluşur (Takamori ve ark., 2006). Aksonal taşınma ve yeni oluşan sinir terminaline entegrasyonlarının ardından, aksiyon potansiyeli kaynaklı Ca⁺⁺ akımlarının SV füzyonu yoluyla nörotransmitter salınımına sıkı bir şekilde bağlanmasını sağlamak için SV'lerin AZ salınım bölgesinde Cav'lere yakın konumlanır. SV'ler, her AZ'de yerleştirilmiş SV kümeleri ile presinaptik butonlar içerisinde mekânsal olarak ayrılmıştır (Rizalar ve ark., 2021).

1. 3. Nöromusküler Yorgunluk

Antrenman ve yarışma talepleri nedeniyle, sporcular sürekli bir yorgunluk, toparlanma ve uyum döngüsü yaşarlar. Performansı optimize etmek için uygun antrenman yüklerini belirlemede bunları uygun şekilde izleyebilmenin yanı sıra destekleyen mekanizmaların anlaşılması önemlidir (Fowles, 2006). Egzersize verilen en belirgin yanıtlardan biri, yorgunluğun bir sonucu olarak geçici performans kaybıdır ve yorgunluğun nedenlerini ve etkilerini açıklamak için birçok farklı model vardır (Abbiss ve Laursen, 2005). Yorgunluk karmaşık bir fenomen olmasına ve doğası

gereği çok faktörlü ve gerçekleştirilen göreve çok bağlı olmasına rağmen, birincil olarak nöromusküler yorgunluk modeline odaklanılmaktadır (Sparkes, 2022).

Nöromusküler yorgunluk, efor algısındaki artışa rağmen bir kas veya kas grubu tarafından üretilen maksimal istemli kuvvette veya güçte egzersize bağlı bir düşüş olarak tanımlanabilir (Bigland-Ritchie ve Woods, 1984; Gandevia, 2001; St Clair Gibson ve ark., 2001). Nöromusküler yorgunluk tipik olarak aktivasyon-kasılma zincirinde kuvvet oluşturma kapasitesindeki bozulmanın veya değişikliğin nerede meydana geldiğine bağlı olarak alt kategorilere ayrılır (Paasuke ve ark., 1999; Abbiss ve Laursen, 2005). NMK'da veya distalinden kök alan mekanizmalar periferik yorgunluk olarak tanımlanırken, beyin ve omurilikte (yani merkezi sinir sistemi) meydana gelen mekanizmalar merkezi yorgunluk olarak adlandırılır. Çoğu araştırmacı, nöromusküler yorgunluğun, aktivasyon-kasılma zinciri sırasında herhangi bir yerde veya birden çok yerde potansiyel olarak gelişebileceği konusunda hemfikirdir (Bigland-Ritchie ve Woods, 1984; MacLaren ve ark., 1989). Ayrıca, nöromusküler yorgunluğun spesifik mekanizmaları, kas kasılmasının türü, egzersizin hacmi ve yoğunluğu, kasılmalar arasındaki dinlenme süresi ve ilgili kasın özelliklerinden etkilenir (Bosco ve ark., 1983; Collins ve ark., 2018).

1. 3. 1. Merkezi yorgunluğun mekanizması

Çeşitli yorgunluk mekanizmaları, NMK'nın proksimalinden veya merkezi sinir sisteminden (MSS) kaynaklanabilir. Merkezi yorgunluk, egzersiz sırasında kasın istemli aktivasyonunda ilerleyici bir azalma olarak tanımlanır (Enoka ve Stuart, 1992; Gandevia, 2001). İstemli aktivasyon seviyesini belirlemeye yönelik yaygın teknik, enterpolasyonlu seçirme tekniğidir, burada maksimum istemli kasılma (MİK) sırasında motor sinirin supramaksimal elektriksel stimülasyonu uygulanır (Belanger ve McComas, 1981; Taylor ve Gandevia, 2008). Bir MİK sırasında motor sinir stimülasyonu ile ekstra kuvvet uyarılabilirse, bu tüm motor ünitelerin istemli olarak toplanmadığını veya tamamen birleşmiş kasılmalar üretecek kadar yüksek hızlarda deşarj olmadığını gösterir (Belanger ve McComas, 1981; Herbert ve Gandevia, 1999). Bu üst üste bindirilmiş seçirmedeki artış, merkezi yorgunluğun var olduğunu ve motor sinir uyarım bölgesinin proksimalindeki süreçlerin en azından kısmen kuvvet kaybına katkıda bulunduğunu gösterir (Gandevia, 2001). Ek olarak, bazı merkezi yorgunluk

supraspinal mekanizmalara atfedilebilir (Gandevia ve ark., 1996; Taylor ve ark., 2006) ve motor korteksin transkraniyal manyetik stimülasyonu (TMS), beyinde meydana gelen yorgunluk mekanizmalarını tanımlayabilir (Todd ve ark., 2016). MİK sırasında TMS tarafından uyarılan kuvvet artışları, kuvvet kaybının bir kısmının motor korteksten yetersiz çıktıya atfedilebileceğini göstermektedir (Todd ve ark., 2016). Bu nedenle, kortikal stimülasyonla ortaya çıkan üst üste bindirilmiş bir seğirmedeki artış, supraspinal yorgunluğun klasik bir belirteçidir (Taylor ve ark., 2016).

MİK'lerin kullanımı, merkezi yorgunluğun incelenmesi için maksimum altı kasılmalara kıyasla avantajlara sahiptir, ancak bu süreçlerin güçlü kasılmaların yanı sıra zayıf kasılmalarda da ortaya çıkması muhtemeldir (Taylor ve Gandevia, 2008). İlk olarak, bir MİK sırasında üst üste binen bir seğirme, MSS'nin kası maksimum düzeyde çalıştırmadaki başarısızlığını temsil ederken, maksimal altı görevler sırasında optimum performans için bir ölçüt yoktur (Taylor ve Gandevia, 2008). İkinci olarak, bir MİK sırasında MSS'nin görevinin, tüm motor birimleri maksimum kuvvet üretmeye yönlendirmek amacıyla egzersiz boyunca maksimum olduğu varsayılır. Karşılaştırma yapıldığında, maksimal altı bir görev, MSS'nin nöral dürtüyü artırarak kas yetmezliğini telafi etmesine izin verir (Bigland-Ritchie ve ark., 1986; Dorfman ve ark., 1990). Bu nedenlerden dolayı, hem motor nöronlara istemli hareket hem de kasın kuvvet oluşturma kapasitesi sürekli değiştiğinde, merkezi süreçlerin maksimal altı bir görevin performansı üzerindeki etkisini test etmek sorunludur (Taylor ve Gandevia, 2008). Hidrasyon durumu, psikolojik ve çevresel faktörler gibi ek faktörlerin istemli aktivasyonu etkileyebileceğinden, merkezi yorgunluğu değerlendirmek için MİK'lerin kullanımıyla potansiyel sınırlamaların vurgulandığı da kabul edilmelidir (Abbiss ve Laursen, 2005).

Önemli ölçüde nöromüsküler yorgunluk, motor sinirin distalindeki mekanizmalara (periferik yorgunluk) atfedilebilirken, kuvvet kaybına açık katkılar, spinal ve supraspinal faktörlere bağlanabilir. Bu sürekli, aralıklı olarak veya submaksimal kasılmaların üzerine eklenen MİK'ler sırasında gösterilmiştir (Boerio ve ark., 2005; Taylor ve Gandevia, 2008). Bazı yazarlar, merkezi yorgunluğun tek eklem egzersizi (örneğin dirsek fleksiyonu) sırasında maksimal kuvvet üretimindeki azalmanın %10-25'ini açıklayabileceğini öne sürmüşlerdir (Gandevia, 2001; Taylor ve Gandevia, 2008). Ek olarak, daha büyük kas kütlesi içeren çoklu eklem ve vücut

egzersizlerine yanıt olarak önemli ölçüde merkezi yorgunluk gösterilmiştir. Örneğin, futbol maçlarından (Rampinini ve ark., 2011; Brownstein ve ark., 2017), futbol maçı simülasyonlarından (Marshall ve ark., 2014; Goodall ve ark., 2017; Thomas ve ark., 2017) tekrarlı sprint egzersizi (Pearcey ve ark., 2015, 2016; Goodall ve ark., 2017), yüksek yoğunluklu kısa süreli egzersiz (Husmann ve ark., 2017) ve ayrıca ağır direnç egzersizlerinden sonra önemli istemli aktivasyon kayıpları bildirilmiştir (Kraemer ve Ratamess, 2004; Walker ve ark., 2012).

Merkezi yorgunluğu açıklamak için çeşitli mekanizmalar vardır. Altta yatan mekanizmalar karmaşık ve kökenleri kesin olmasa da, motor nöron ateşleme hızlarının yavaşlaması hem sürekli hem de tekrarlanan maksimal kasılmalarda gösterilmiştir (Rubinstein ve Kamen, 2005; Taylor ve Gandevia, 2008). Buna göre, azalan motor nöron ateşleme oranlarına katkıda bulunan mekanizmalar, merkezi yorgunluk için temeldir (Taylor ve Gandevia, 2008). Basit bir ifadeyle, motor nöronların yavaşlaması ile ilgili üç olası mekanizma tanımlanmıştır; azalmış uyarıcı girdi, artmış inhibitör girdi ve azalmış motor nöron yanıtı (Taylor ve Gandevia, 2008).

Azaltılmış uyarıcı girdi

Beyindeki nörotransmitter konsantrasyonlarındaki değişiklikler, merkezi yorgunlukla ilişkilendirilmiştir (Abbiss ve Laursen, 2005; Taylor ve ark., 2016). Özellikle ACh ve monoaminler olan serotonin, dopamin ve noradrenalinin nöronlar arasındaki sinyal iletiminde anahtar bir rol oynadığı düşünülür; bu da merkezi sinir sisteminin hızını, uyarılabilirliğini ve iskelet kasının uyarılmasını etkileyebilir (Davis ve ark., 2000; Abbiss ve Laursen, 2005). Serotoninde egzersize bağlı artışların uyarılma ve ruh hali üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceğini ve bunun da egzersiz sırasında efor algısını artırabileceğini öne sürülmüştür (Newsholme, 1987). Daha spesifik olarak, serotoninin bir öncüsü olan bağlanmamış triptofanın kan-beyin bariyerini geçerek MSS'ye girişi, egzersiz sırasında branched-chain amino asitin (BCAA) kas kullanımı ve yüksek serbest yağ asidi nedeniyle tercih edilir (Blomstrand ve ark., 1988). Bu teori, daha yüksek bir serbest yağ asidi konsantrasyonunun, triptofan için albümine bağlanmada daha az rekabete yol açtığını ve bağlanmamış triptofanın BCAA'ya oranının daha yüksek olduğunu, bunun da beyne daha yüksek net triptofan taşınarak artan serotonin konsantrasyonları ile sonuçlanmıştır (Meeusen ve ark., 2006;

Roelands ve Meeusen, 2010). Literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur, muhtemelen serotonin nörotransmitter sisteminin karmaşıklığının bir sonucudur, çünkü her biri farklı işlevlere ve etkileşime sahip birçok farklı reseptör ve alt tipe tanımlanmıştır (Taylor ve ark., 2016).

Azalmış motor nöron yanıtı

Motor nöronların tekrarlayan aktivasyonu, sinaptik girdiye uyarılabildiklerinde bir azalmaya yol açabilir (Taylor ve ark., 2016). Bu süreç, spike frekans adaptasyonu (geç adaptasyon) olarak bilinir ve motor nöronlara hücre içi akım enjeksiyonu ile sürekli bir girdi verildiğinde gösterilebilir (Sawczuk ve ark., 1997; Gorman ve ark., 2005). Başlangıçta motor nöronlar tekrar tekrar ateşlenir, ancak bir süre sonra bazı motor nöronlar ateşleme hızlarını yavaşlatır ve diğerleri tamamen durur (Spielmann ve ark., 1993; Peters ve Fuglevand, 1999). Belirli bir zaman aralığında tek bir motor birimi istemli olarak sabit bir hızda etkinleştirilmesine izin veren bir geri bildirim verilirse, motor birim ne kadar uzun süre aktif olursa, ateşleme hızını korumak için o kadar fazla sürücü gerekir (Johnson ve ark., 2004). Bu, hedef motor nöronun aynı çıktıyı sürdürmek için giderek daha fazla azalan sürücüye ihtiyaç duyduğu anlamına gelir (Johnson ve ark., 2004). Motor nöron yanıtının ateşlemeden 1-2 dakika sonra düzeldiği gösterilmiştir (Taylor ve Gandevia, 2008) ve hem iyonotropik hem de metabotropik etkilerle ilgili motor nöron özelliklerindeki içsel değişikliklerden etkilendiği düşünülmektedir (Taylor ve ark., 2016).

Artan inhibitör girdi

Küçük çaplı kas afferentlerinden gelen periferik geri bildirim, egzersiz sırasında istemli aktivasyonunu azaltan merkezi motor sürüşün düzenlenmesine engelleyici geri bildirim sağlayarak merkezi yorgunluğu kolaylaştırabilir (Gandevia, 2001; Taylor ve Gandevia, 2008; Amann ve ark., 2009). Tip III ve IV afferentler, mekanik gerginliğe ve kimyasal uyarılara duyarlıdır, bazılarının yorgun ve hasarlı kasta metabolitlerin birikmesiyle ateşleme hızının arttırmasına neden olur (Li ve Sinoway, 2002). Bu, tek bir eklem maksimum izometrik kasılmaları sırasında gösterilmiştir. Dirsek fleksörlerinin (biceps brachii) iki dakikalık MİK'si sırasında motor nöronlardan ve istemli aktivasyondan gelen çıktının aşamalı olarak azaldığı,

ancak egzersizin kesilmesinden sonraki dakikalar içinde başlangıç seviyelerine geri döndüğü görülmüştür (Gandevia ve ark., 1996).

Tip III ve IV afferentlerin merkezi sürücü üzerindeki inhibe edici etkisi yüksek yoğunluklu dayanıklılık egzersizi sırasında da gösterilmiştir (Amann ve ark., 2009). Yapılan çalışmalarda MİK ve kortikal istemli aktivitede önemli ölçüde azalmalar oluşabilir. Bu da yorgunluğun varlığında III ve IV lokomotor kas afferentleri egzersizde yer almayan uzak kaslarda supraspinal yorgunluğu kolaylaştırır (Sidhu ve ark., 2014).

Merkezi yorgunluğun nörobiyolojik mekanizması

Beyin nörotransmitterleri merkezi yorgunluğun gelişimindeki bir mekanizmadır. Nörotransmitterler nöronlar arasındaki iletişimde önemli bir rol oynar ve merkezi yorgunluğa aracılık eder. Beyindeki yüksek serotonin seviyelerinin kuvvette azalmaya neden olduğu ve bunun merkezi yorgunluk için hücrel bir sebep olduğu belirtilmiştir (Cotel ve ark., 2013; Kavanagh ve Taylor, 2022). Dopamin, ACh, sitokinler, noradrenalin ve amonyak gibi diğer nörotransmitterlerin merkezi yorgunluğun gelişimindeki rolü gözden geçirilmiştir. Beyin işleyişinin karmaşıklığı göze alındığında, tek bir nörotransmitterin merkezi yorgunluğa neden olması zor gözükmektedir. Bunun yerine, çeşitli beyin nörotransmitterlerinin sinir sisteminin diğer seviyeleriyle etkileşimi, egzersiz toleransının düzenlenmesinde daha uygun olabileceği belirtilmiştir (Schäfer, 2019; Kavanagh ve Taylor, 2022)

1. 3. 2. Periferik yorgunluk mekanizmaları

Egzersiz sırasında nöromusküler yorgunluk için alternatif bir gerekçe, kuvveti azaltan mekanizmaların NMK'de veya bunun distalinde meydana gelmesidir. Periferik yorgunluk genellikle gevşemiş kasların motor sinirine iletilen maksimum üstü elektriksel stimülasyona yanıt olarak uyarılmış kas gücü üretimindeki azalma olarak ölçülür (Fowles, 2006; Verges ve ark., 2009; Millet ve ark., 2011). Azalan kas fonksiyonundan sorumlu olduğu düşünülen birincil faktörler, metabolit birikimi ve enerji tükenmesidir, ayrıca aksiyon potansiyeli yayılımı, çapraz köprü döngüsü değişikliklerini içerir (Fitts, 1996). Periferik yorgunluk ayrıca yüksek frekanslı

yorgunluk (YFY) ve düşük frekanslı yorgunluk (DFY) olarak alt bölümlere ayrılabilir (Abbiss ve Laursen, 2005).

Düşük frekanslı yorgunluk (DYF)

Doğrudan kas lifi içinde, tekrarlanan düşük frekanslı stimülasyonla (10-20 Hz) meydana geldiği görülen uyarılma-kasılma eşleşme mekanizmasında işlev bozukluğu olduğu görülmektedir. Bu, DYF olarak etiketlenmiştir ve aynı seviyede kuvvet üretmek için daha merkezi bir sürücü (tahrik) gerektirir (Abbiss ve Laursen, 2005). “Periferik başarısızlık teorisi” olarak da tanımlanan DYF konsepti, tekrarlayan eksantrik veya esneme kısılma döngüsünü içeren orta ile yüksek kuvvetli yüksek yoğunluklu egzersizlerden kaynaklanan çok faktörlü yorgunluk olarak tanımlanmıştır (Strojnik ve Komi, 2000; Lattier ve ark., 2004; Fowles, 2006). Genel olarak takım sporlarındaki performanslar, yüksek kuvvetli esneme kısılma döngüsü hareketlerini içeren sprint, hızlanma ve yavaşlama gibi aktivitelerin düzenli performansını gerektirir. Bu nedenle, DFY’nin egzersizden hemen sonra ve takip eden saat ve günlerde görülen azalmış nöromusküler fonksiyona önemli bir katkısı olması çok muhtemeldir (Andersson ve ark., 2008; Fatouros ve ark., 2010; Rampinini ve ark., 2011; Nedleec ve ark., 2012).

DFY teorisi, iskelet kasının güç üretiminin azalmasını uyarılma-kasılma eşleşme mekanizmasındaki bir bozulmadan kaynaklandığını ileri sürer. Bu teori, DFY oluşumuna katkıda bulunmak için metabolit birikimi (H^+ , amonyak ve inorganik fosfat), enerji substratı tükenmesi (adenozin trifosfat (ATP), PCr ve glikojen) ve hücre içi Ca^{++} konsantrasyonundaki düşüşün bir kombinasyonun olduğu ileri sürülmüştür (Byrne ve ark., 2004; Allen ve ark., 2008). Daha spesifik olarak, aksiyon potansiyeli ve kontraktıl proteinler arasındaki bağlantı mekanizmasındaki değişiklikler veya sarkoplazmik retikulumdan azalan Ca^{++} salınımı, troponin C’ye Ca^{++} bağlanmasının azalmasına ve ardından çapraz köprü döngüsü sırasında aktin-miyozin etkileşimlerinin bozulmasına neden olur (Abbiss ve Laursen, 2005; Drinkwater ve ark., 2009). DFY ile ilişkili kuvvet oluşturma yeteneğinin karakteristik olarak yavaş iyileşme oranı, takım sporu aktivitesine verilen nöromusküler yorgunluk yanıtlarını izlerken önemli bir husus olabilir (Sparkes, 2022).

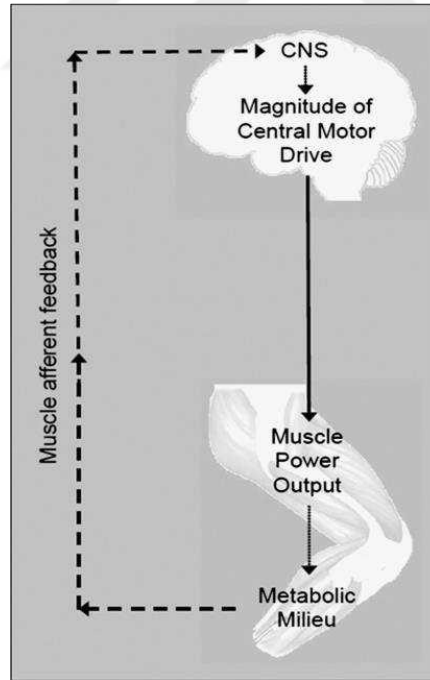
Yüksek frekanslı yorgunluk (YFY)

Nöromusküler yorgunluğun bir başka potansiyel mekanizması da “Nöromusküler Yayılma Başarısızlığı Teorisi” olarak tanımlanan YFY’dir. 50 Hz’den büyük frekanslarda uyarıldığında motor nöronların kuvvet üretiminin azaldığı görülmektedir. Bu teori, bir kasın kuvvet oluşturma yeteneğinin elektriksel bir uyarana verdiği yanıtla sınırlı olduğunu ileri sürer (Walton ve ark., 2002; Abbiss ve Laursen, 2005). YFY mekanizmasının sarkolemma veya alfa motor nöron seviyesinde meydana geldiği düşünülmektedir (Abbiss ve Laursen, 2005). Artan Na⁺ ve azalan K⁺ transmembran gradyanları, yetersiz Na⁺/K⁺ pompa aktivasyonuna neden olmaktadır (Nielsen ve ark., 2010). Bu, hücre içi Na⁺ ve K⁺’yı değiştirir ve T-tübül sistemine aksiyon potansiyelinin (M-dalgası) yayılmasını azaltır, bu da sarkoplazmik retikulumdan Ca⁺⁺ salınımının azalmasına ve sonuç olarak kuvvet oluşumunda yer alan kontraktıl elemanların aktivasyonunda azalmaya neden olur (Abbiss ve Laursen, 2005). Tekrarlanan sprint koşusu (Perrey ve ark., 2010) ve maksimum yoğunluklu esneme kısalma döngüsü aktiviteleri (Tomazin ve ark., 2008) gibi metabolik olarak zorlu görevlerden sonra önemli bir YFY olduğu belirtilmiştir (Sparkes, 2022).

1. 3. 3. Periferik ve merkezi yorgunluk arasındaki etkileşim

Son zamanlarda periferik ve merkezi faktörler arasındaki etkileşimin performansı düzenlediği ve periferik yorgunluğun aşırı gelişimini kısıtladığı öne sürülmüştür (Amann ve Dempsey, 2008; Amann, 2011). Bu hipotez, çalışan kas içindeki III ve IV kas afferent liflerinin, egzersize bağlı metabolik bozulmaları (yani periferik yorgunluk) merkezi sinir sistemiyle ilişkilendirdiğini belirtir (Kaufman ve ark., 2002; Light ve ark., 2008) ve merkezi motor tahrikini bu engelleyici afferent geri bildirim göre ayarlar (Amann ve Dempsey, 2008; Amann ve ark., 2009; Amann, 2011). Böyle bir geri bildirim döngüsünün istemli sürüşü sınırlamaya hizmet ettiği (yani merkezi yorgunluğu arttırdığı) ve periferik yorgunluğun gelişimini kritik bir eşğin ötesinde kısıtladığı öne sürülmektedir (Amann ve ark., 2013). Egzersiz protokolü veya kas metabolitlerinin değişim hızından bağımsız olarak, egzersize devam edememenin (yani bitkinliğin) sıklıkla spesifik ve ciddi derecede periferik yorgunlukla örtüşür (Amann ve ark., 2007; Burnley ve ark., 2010). Buna dayanarak, periferik yorgunluk için kritik bir eşğin var olduğu ve bu eşğin aşıldığında bireyin

asla istemli olarak yüksek yoğunluklu egzersiz yapmayacağı varsayılmıştır (Amann, 2011). Bireyin bu kritik eşiği hiçbir zaman aşmaması için, bu sınıra ulaşıldığında egzersiz ya gönüllü olarak sonlandırılır ya da merkezi motor tahrik azaltılarak egzersiz yoğunluğu azaltılır. Bu hipotezin ilk deneysel testi Amann ve Dempsey (2008), tarafından yapılmıştır. Dinlenik bir durumda gerçekleştirilen 5 km'lik bir bisiklet zaman denemesi ile daha önceden var olan orta ve şiddetli düzeyde periferik yorgunlukla gerçekleştirilen zaman denemeleri kuadriseps kasının kasılma tepkisindeki önemli azalmalar yoluyla karşılaştırılmış. Kuadriseps kasındaki EMG sinyallerinin değerlendirilmesi yoluyla, önceden var olan yorgunluğun performans üzerinde önemli bir olumsuz etkiye sahip olduğu ve güç çıkışı ve merkezi motor tahriki üzerinde doza bağlı önemli bir ters etkinin olduğu gözlemlenmiştir. Önceden var olan periferik yorgunluk seviyesi ne kadar yüksek olursa, bisiklet sürüşü boyunca ortalama merkezi motor tahrikinin o kadar düşük olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, başlangıçtaki seviyelerdeki belirgin farklılıklara ve egzersiz performansındaki belirgin farklılıklara rağmen, her bir zaman denemesinin sonundaki periferik yorgunluk seviyesi aynı olmuştur (Nybo ve Secher, 2004).



Şekil 1. 6. Periferik ve merkezi yorgunluk arasındaki etkileşim (Amann ve ark., 2009).

Periferik yorgunluk ve merkezi sinir sistemine ilişkili afferent geri bildirim, merkezi motor tahriki ve egzersiz performansını etkileyen birkaç potansiyel

mekanizmadan yalnızca biridir, ayrıca nörotransmitter aktivitesindeki değişiklikler, serebral ısı birikimi ve yetersiz substrat mevcudiyeti gibi diğer potansiyel mekanizmalar da etkilidir (Nybo ve Secher, 2004; Amann, 2011). Ancak yapılan çalışmalar, çalışan kaslardan gelen afferent geri bildirim, merkezi motor çıkışı üzerinde engelleyici bir etki uygulayarak performansı sınırlayabileceğini öne sürmektedir. Bu, periferik yorgunluğun egzersiz sırasında sıkı bir şekilde düzenlenen bir değişken olduğu önerisine yol açmıştır (Hureau ve ark., 2014).

1. 3. 3. Nöromusküler yorgunluğun ölçülmesi

Yüksek performanslı bir spor ortamında, antrenman döngüsü sırasında antrenmana uyumu veya toparlanma/antrenman hazırlığını izlemek için düzenli maksimal egzersiz testi kullanmak pratik veya istenilen bir durum değildir. Bu nedenle, sporcuları izlemek için maksimum performansın dolaylı belirteçleri ve ilgili fizyolojik ve psikolojik göstergeler geliştirilmiştir. Aşağıda nöromusküler yorgunluğun değerlendirilmesin kullanıla bazı belirteçlerini gösteren bir çizelge oluşturulmuştur.

Çizelge 1. 1. Nöromusküler yorgunluğun ölçüm yöntemleri. (Alba-Jiménez ve ark., 2022).

Nöromusküler yorgunluğun objektif belirteçleri	Nöromusküler yorgunluğun subjektif belirteçleri
1) Dinamik performans testleri <ul style="list-style-type: none"> • CMJ • DJ • SJ • Sprint Test 2) İzometrik Testler 3) Biyokimyasal Testler <ul style="list-style-type: none"> • Testosteron • ACTH • Kortizol • Kreatin Kinaz 4) Elektromiyogram (EMG) testleri 5) Kalp Atımı ölçümü	1) Algılanan efor derecesi 2) Toparlanma ve stresin algısal derecelendirilmesi

1. 4. 1. Nöromusküler yorgunluk ve kolinerjik değişimler

Egzersize bağlı yorgunluğun, yoğun fiziksel aktiviteden kaynaklanan maksimum istemli kas gücündeki azalma olduğundan daha önce bahsetmiştik. Bu durum genel olarak, kaslara yetersiz sinirsel uyarıyı içeren merkezi yorgunluk ve NMK'lerdeki değişiklikleri içeren periferik yorgunluk olarak görölür (Gandevia, 2001; Lepers ve ark., 2002; Garrandes ve ark., 2007). Memeli NMK'lerinde sinirsel iletim, ACh, kolin, ChAT, AChE ve AChR gibi anahtar proteinlerin aktivitesine dayanır. Presinaptik nöronun ucunda, bir elektriksel uyarı, ekzositoz yoluyla veziküllerde sinaptik yarığa biriken ACh'nin salınmasını tetikledikten sonra postsinaptik nöron yüzeyindeki AChR'ne bağlanır ve böylece sonraki uyarılar indüklenir. Son olarak, reseptör tarafından sinaptik aralığa tekrar salınan ACh, AChE tarafından hızlıca parçalanır (Massoulié ve ark., 1993; Soreq ve Seidman, 2001). Egzersiz kaynaklı yorgunlukla ilgili yapılan çalışmalarda, sinaptik öncesi (ACh, ChAT, AChE) ve sinaptik sonrası (AChR) moleküllere dikkat çekilmiştir. Literatüre bakıldığında egzersizle ilgili yapılan çalışmaların genellikle hayvan deneylerindeki AChE değişimleri ve nadir olarak yapılan insan çalışmalarında, kolin değerleri üzerinden araştırıldığı görölmektedir. Örneğin Alzheimer hastalıklı sıçanlara yaptırılan aerobik ve direnç antrenmanları sonucunda, egzersiz yapan grupların kontrol ve sedanter gruplara göre daha düşük AChE aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bunun da kısmen kolinerjik fonksiyondaki değişiklikten ileri geldiği belirtilmiştir (Farzi ve ark., 2019). Yapılan bazı hayvansal araştırmalarda, kolin içeren bir diyetin kolin konsantrasyonlarını arttırılabileceği belirtilmiştir (Cohen ve Wurtman, 1976; Zeisel ve ark., 1980). Kolinin normal membran fonksiyonundaki önemi, kolin eksikliği olan diyetlerle beslenen kişilerde gözlenen iskelet kası boyunca impuls iletimindeki eksiklik ile vurgulanmaktadır (Conlay ve ark., 1992). Egzersiz performansı üzerine alınan kolin takviyesinin etkisi şüphelidir. Özellikle uzun ve yorucu fiziksel aktivitelerde serbest kolin, temel konsantrasyonların altına düşebilir. Bu durumlarda kolin takviyesinin, serbest kolin konsantrasyonlarındaki düşüşü önleyerek performansı iyileştirmesi mümkün olmakla beraber hala tartışmaya açık bir konu halindedir (Penry ve Manore, 2008).

Yapılan alışmalar beyindeki kolin ve ACh seviyelerinin doğrudan plazma kolin konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğunu söylemektedir (Haubrich ve ark., 1974,

1975; Cohen ve Wurtman, 1976; Ulus ve ark., 1989; Spector ve ark., 1995). Hayvan çalışmalarında kolin perfüzyonunun sinir uyarımı sonrasında yeni sentezlenen ACh salınmasına yol açtığı. Bundan dolayı uzun süreli nöromusküler eforlarda, plazma kolinin tükenmesi, ACh'nin yetersiz bulunması nedeniyle yorgunluğa neden olabileceği ileri sürülmüştür (Spector ve ark., 1995). Uzun süreli dayanıklılık egzersizi sonrasında plazma kolin değerlerinde azalma olduğu yapılan çalışmalar sonucunda ortaya çıkmıştır. Serbest kolin konsantrasyonlarının azalması, zayıf dürtü iletimi ve iskelet kasında bozulmuş performansa neden olabileceği iddia edilmiştir (Conlay ve ark., 1986, 1992). Kolin, ACh'nin önemli yapı taşı olduğundan, serbest kolindeki azalmalar ACh sentezinde akut bir düşüşe yol açabilir (Bierkamper ve Goldberg, 1980; Maire ve Wurtman, 1985). ACh üretimindeki bu azalma, kas performansı üzerinde belirgin bir etkiye sahip olabilir, çünkü α -motor nöronun, kas uyarılması-kas kasılması bağlantısında motor uç plak ile iletişim kurma yeteneğini engelleyebilir (Conlay ve ark., 1992). Ayrıca azalan ACh varlığının beyindeki nöron fonksiyonunu da bozabileceği söylenmiştir (Singh ve ark., 2002; Piérard ve ark., 2004). Ancak literatürde konuyla ilgili tam bir görüş birliği olmadığı görülmektedir. Öte yandan, beyindeki ACh konsantrasyonlarındaki artışlar, iskelet kasının uyarılmasını ve çalıştırılmasını olumsuz yönde etkileyen merkezi sinirsel dürtü oranını azaltabilir (Abbyss ve Laursen, 2005). Motor kaslarındaki fonksiyonel başarısızlığın, yüksek frekanslı sinaptik aktivite sırasında sinaptik yarıka biriken ACh'den kaynaklanabileceği ve bunun sonucunda kas aksiyon potansiyeli oluşturmada başarısızlık oluşabileceği belirtilmiştir (Pope ve ark., 2005). Egzersize bağlı yorgunluğun, yorucu fiziksel egzersiz sırasında sinir terminallerinden sürekli ACh salınımına neden olabileceğine inanılmaktadır. AChE ekspresyonunda ve aktivitesinde gözlenen azalma, ACh'nin eksik hidrolizine ve sinaptik yarıka ACh'nin birikmesine yol açarak kolinerjik geri alımı yavaşlatabilir. Fiziksel aktivite sonrası oluşan yorgunlukla beraber, ACh konsantrasyonunun arttığı, AChE'nin azaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Aynı zamanda, egzersiz sırasında tekrarlayan sinir uyarımı AChR'nin duyarsızlaşmasına neden olabilir (Wen ve ark., 2009).

1. 5. Araştırmanın Amacı

Yapılan araştırmanın amacı, 30-15 IFT uygulanarak oluşan nöromusküler yorgunluk sonucunda ACh seviyesindeki akut değişimleri araştırmaktır.

1. 6. Araştırmanın Önemi

Nöromüsküler yorgunluğun oluşmasında ACh seviyesindeki değişimler yatmasına rağmen bildiğimiz kadarıyla literatürde insanlar üzerinde yapılan herhangi bir çalışmanın olmaması sebebiyle, araştırmamızda nöromüsküler yorgunluk sonrası ACh seviyesindeki değişimin incelenmesi sinaptik iletimdeki biyokimyasal mekanizmanın açıklanması açısından literatürdeki boşluğa katkı sağlayıp bir referans noktası oluşturacağını düşünmekteyiz.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2. 1. Problem

2. 1. 1. Ana problem

Nöromusküler yorgunluğun sinaptik iletide rol alan ACh seviyesi üzerine etkisi var mıdır?

2. 1. 2. Alt problemler

- Nöromusküler yorgunluğun AChE seviyesi üzerine etkisi var mıdır?
- Nöromusküler yorgunluğun kolin seviyesi üzerine etkisi var mıdır?
- Nöromusküler yorgunluk durumunda ACh, AChE ve kolin arasında bir ilişki var mıdır?
- ACh ile VO₂max arasında bir ilişki var mıdır?
- AChE ile VO₂max arasında bir ilişki var mıdır?
- Kolin ile VO₂max arasında bir ilişki var mıdır?

2. 2. Sayıtlar

- Bu araştırma Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Spor bilimleri fakültesinde okuyan 15 gönüllü rekreatif olarak spor yapan öğrenci ile sınırlıdır.
- Çalışmaya katılan bireylerin egzersiz protokolüne istemli ve aynı düzey performansla katıldıkları varsayılmıştır.
- Çalışmaya katılan bireylerin herhangi bir nörolojik hastalığının olmadığı varsayılmıştır.
- Çalışmada kullanılan test araçlarının güvenilir ve geçerli olduğu varsayılmıştır.
- Çalışmaya katılan bireylerin verilen bilgilendirme formuna uydukları varsayılmıştır.
- Çalışmaya katılan bireylerin benzer beslenme düzenleri, dinlenme aralığı ve sirkadyen ritime sahip oldukları varsayılmıştır.

2. 3. Sınırlılıklar

Bu araştırma Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesinde rekreasyonel spor yapan 15 erkek öğrenci ile sınırlıdır.

2. 4. Katılımcılar

Çalışmaya gönüllü olarak Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesinde rekreatif olarak spor yapan erkek öğrenciler katılmıştır. Çalışmaya başlangıçta 18 gönüllü katılmış ancak daha sonra iki katılımcı çalışmadan çıkarılma kriterlerinden egzersiz sırasında oluşan sakatlıktan dolayı, bir katılımcının da son kan örneği alınırken yaşanan problemden dolayı çalışmadan çıkarılmış ve sonunda 15 katılımcıyla çalışma tamamlanmıştır. Katılımcılara çalışma hakkında bilgi verilip, onam formu imzalatılmıştır. Çalışma için Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (Karar No: 06-2023/17) onayı alınmıştır.

Çizelge 2. 1. Katılımcılara ait demografik bilgiler.

Grup	N		Yaş (yıl)	Boy (cm)	Vücut ağırlığı (kg)
Deney grubu	15	Ortalama	22,26	175,8	78,76
		Std. sapma	1,16	6,46	12,99

2. 4. 1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Haftada en az 3 kez fiziksel aktivite yapıyor olması
- Tanısı konmuş kronik herhangi bir nörolojik hastalığının bulunmaması
- Kronik olarak sigara ve alkol tüketmemesi
- En az 6 ay öncesinde nörolojik bir tıbbi operasyon veya ameliyat geçirmemiş olması
- Kullanmakta olduğu mevcut herhangi bir nörolojik ilaç olmaması

- Yapılan Elektrokardiyografi (EKG) incelemesinde egzersize engel herhangi bir kardiyak durumu olmadığının rapor edilmesi.

2. 4. 2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Haftada en az 3 kereden daha az fiziksel aktiviteye sahip olması
- Çalışma süresi boyunca deneğin çalışmaya engel bir sağlık sorununun ortaya çıkması
- Yapılan EKG incelemesinde, yapılacak sporun yoğunluğuna engel herhangi bir kardiyak sorunun rapor edilmesi
- Katılımcının kendi isteğiyle çalışmadan ayrılmak istemesi

2. 4. 3. Çalışmadan çıkarılma kriterleri

- Çalışma sırasında sakatlık meydana gelmesi
- Çalışma sırasında kan örneklerinin uygun şekilde alınamaması
- Çalışma sırasında kardiyovasküler rahatsızlık meydana gelmesi

2. 5. Çalışmanın Modeli

Çalışmada tek gruplu ön test son test yarı deneysel araştırma modeli kullanılmıştır. Bu modelde etki, tek grup üzerinde yapılan çalışma ile test edilir. Gruba, işlem öncesinde ön test ve işlem sonrasında son test uygulanır. Elde edilen ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması ile yapılan çalışma türüdür (Büyüköztürk ve ark., 2018).

2. 5. 1. Çalışmanın prosedürü

Katılımcılara araştırma ve test prosedürleri hakkında bilgi verilmiş ve gönüllü olur formu imzalatılmıştır. Katılımcılardan test öncesi 48 saat içinde ağır bir egzersiz yapmamaları, dinlenik durumda olmaları ve test seansına aç karnına gelmeleri istenmiştir. Test öncesinde katılımcıların antropometrik özelliklerine (boy ve vücut ağırlığı) ait ölçümler alınmıştır. Daha sonra katılımcılara Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi spor salonunda 23°C’de 5 dk düz koşu ve ardından 5 dk’lık dinamik stretching içeren ısınma bölümünün ardından 30-15 IFT

testi uygulanmış. 30-15 IFT testinin öncesi ve hemen sonrasında katılımcılardan ACh, AChE ve kolin düzeyindeki değişimlerini belirlemek için kan örnekleri alınmıştır.

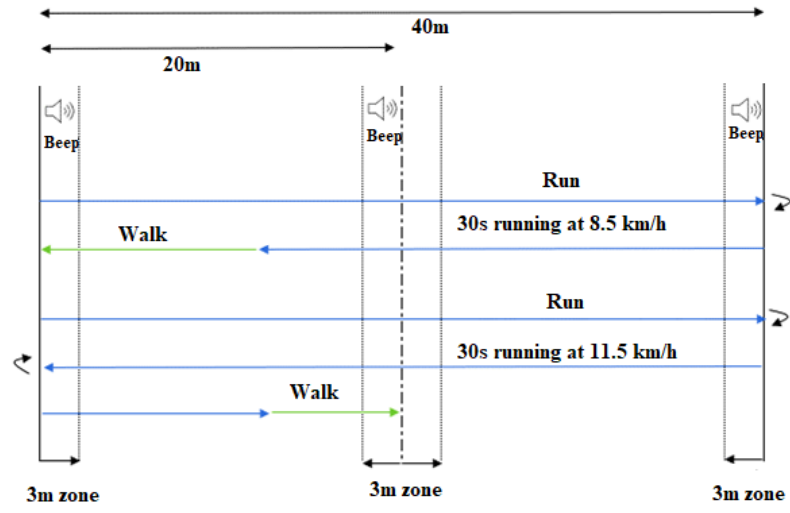
2. 6. Veri Kaynakları ve Veri Toplama Yöntemi

2. 6. 1. Antropometrik ölçüm

Katılımcıların boy ölçümlerinde BMI CALCULATOR marka 0,01 m hassasiyette mezura kullanılmıştır. Vücut ağırlığı ölçümleri, spor giyim (şort, t-shirt, eşofman) ve antrenman ayakkabısı kullanılmadığında standart tekniklere (SECA, Almanya) göre 0,1 kg hassasiyette elektronik tartı ile ölçülmüştür.

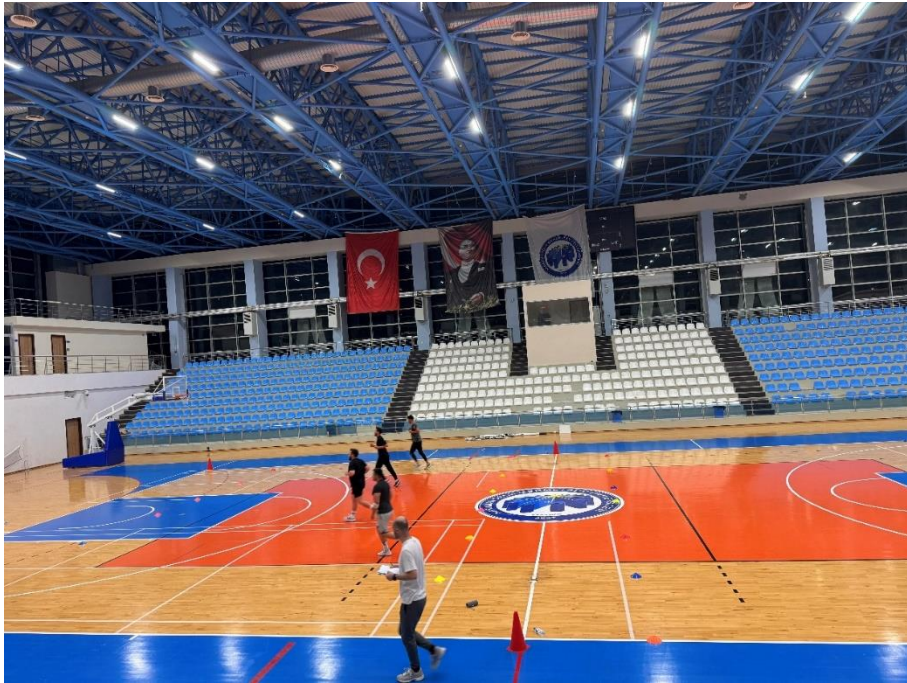
2. 6. 2. 30-15 Aralıklı fitness testi (30-15 IFT)

30–15 IFT testi VO_2max 'ı dolaylı olarak değerlendirmek için bir saha testi olarak kullanılmaktadır (Stanković ve ark., 2021). 30-15 IFT testi, 15 saniye pasif toparlanma ve 30 saniye mekik koşularından oluşmaktadır. Hız ilk 30 saniyelik koşu için 8 km/s olarak ayarlıdır. Her 30 saniye de bir hız 0,5 km/s artmaktadır. Katılımcılar daha önceden kaydedilmiş bip sesleri tarafından yönetilen tempoda aralarında 40 metre bulunan iki çizgi arasında ileri geri koşmuşlardır (Şekil 2. 1). Katılımcılar sahanın ortasına ve her iki ucuna yerleştirilen 3 metrelik alana girerek önceden kaydedilmiş bip sesine göre hızlarını ayarlamışlardır. 15 saniyelik toparlanma süresi koşularının nerde durduğuna bağlı olarak ya koşu alanında ortasında ya da her iki ucun birinde, en yakın oldukları alanda gerçekleştirilmiştir. Bu alan, bir sonraki koşu aşamasına başlayacakları yerdir. Katılımcılara mümkün olduğu kadar çok aşamayı tamamlamaları talimatı verilmiştir. Test, gerekli koşu hızını artık koruyamadıklarında veya arka arkaya üç kez ses sinyali ile 3 metrelik alana ulaşamadıklarında sona erdirilmiştir (Buchheit, 2008).



Şekil 2. 1. 30-15 IFT.

Veriler alındıktan sonra, 30-15 IFT sonuçları, göreceli tahmini VO_{2max} 'i hesaplamak için Buchheit (2010), tarafından geliştirilen denklem kullanılarak hesaplandı. Her denek için VO_{2max} (ml/kg/dak) = $28,3 - (2,15 \times G) - (0,741 \times A) - (0,0357 \times G) + (0,0586 \times A \times VIFT) + (1,03 \times VIFT)$. G cinsiyeti (kadın = 2; erkek = 1), A yaşı, W ağırlığı ve VIFT'i deneğin 30-15 IFT sırasında ulaştığı maksimum hızı temsil eder.



Şekil 2. 2. 30-15 IFT uygulaması.

2. 6. 3. Kan örneklerinin alınması

Kan örnekleri (5mL) 30-15 IFT uygulamasından önce ve hemen sonrasında, devlet hastanesinde görev yapan uzman hemşir ve biyokimya uzmanları tarafından, antekübital venden EDTA'lı biyokimya tüplerine alınmıştır. Alınan numuneler 10-20 kez alt üst edilmiş, oda sıcaklığında 5–10 dakika bekletildikten sonra 2000-3000 rpm de 20 dakika santrifüj edilerek şekilli elemanlar çöktürülmüş, üstte kalan plazma kısmı ependorf tüplere alınarak -80 °C de analizin yapılacağı güne kadar saklanmıştır.



Şekil 2. 3. Kan örneklerinin alınması.

2. 6. 4. Asetilkolin (ACh) analizi

ACh aktivitesi, ACh'a özgü monoklonal antikorla kaplı bir mikrotitre plakasına sahip, ticari olarak temin edilebilen bir insan asetilkolin ELISA kiti (Bioassay Technology, kat. No: E1290Hu, Çin) kullanılarak belirlendi. Belirlenen kuyucuklara 50 µL standart ve 40 µL numune ilave edildi ve ardından kuyucuklara 10 µL anti- ACh antikoruna eklendi. Daha sonra kontrol ve kör kuyu dışındaki kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklendi ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra plak, 30 saniye–1 dakika süreyle bir yıkama tamponu kullanılarak beş kez yıkandı. Daha sonra her kuyucuğa 50 µL substrat çözeltisi A ve B eklendi. Plaka daha sonra karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için 50 µL stop çözeltisi

eklendi ve optik yoğunluk bir mikropilaka okuyucu (Rel Assay Diagnostics Elisa Reader: model no: RL0505) kullanılarak 450 nm'de analiz edildi.

2. 6. 5. Asetilkolinesterez (AChE) analizi

AChE aktivitesi, AChE'ya özgü monoklonal antikorla kaplı bir mikrotitre plakasına sahip, ticari olarak temin edilebilen bir insan AChE ELISA kiti (Bioassay Technology, kat. No: E0817Hu, Çin) kullanılarak belirlendi. Belirlenen kuyucuklara 50 µL standart ve 40 µL numune ilave edildi ve ardından kuyucuklara 10 µL anti- AChE antikoruna eklendi. Daha sonra kontrol ve kör kuyu dışındaki kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklendi ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra plak, 30 saniye–1 dakika süreyle bir yıkama tamponu kullanılarak beş kez yıkandı. Daha sonra her kuyucuğa 50 µL substrat çözeltisi A ve B eklendi. Plaka daha sonra karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için 50 µL stop çözeltisi eklendi ve optik yoğunluk bir mikropilaka okuyucu (Rel Assay Diagnostics Elisa Reader: model no: RL0505) kullanılarak 450 nm'de analiz edildi.

2. 6. 6. Kolin analizi

Kolin aktivitesi, koline özgü monoklonal antikorla kaplı bir mikrotitre plakasına sahip, ticari olarak temin edilebilen bir insan kolin ELISA kiti (Bioassay Technology, kat. No: E0822Hu, Çin) kullanılarak belirlendi. Belirlenen kuyucuklara 50 µL standart ve 40 µL numune ilave edildi ve ardından kuyucuklara 10 µL anti- kolin antikoruna eklendi. Daha sonra kontrol ve kör kuyu dışındaki kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklendi ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra plak, 30 saniye–1 dakika süreyle bir yıkama tamponu kullanılarak beş kez yıkandı. Daha sonra her kuyucuğa 50 µL substrat çözeltisi A ve B eklendi. Plaka daha sonra karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için 50 µL stop çözeltisi eklendi ve optik yoğunluk bir mikropilaka okuyucu (Rel Assay Diagnostics Elisa Reader: model no: RL0505) kullanılarak 450 nm'de analiz edildi.



Şekil 2. 4. ACh, AChE ve kolın analizi.

2. 6. 7. Verilerin analizi

Çalışma sonucunda elde edilen veriler SPSS 27 (IBM), paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Veriler aritmetik ortalama ve standart sapma olarak gösterilmiştir. Elde edilen verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla çarpıklık ve basıklık değerleri incelenmiş ve -1,5 - +1,5 aralık arasında olan değerlerin normal dağılım gösterdiği kabul edilmiştir (Tabachnick ve Fidell, 2013). İstatistiksel sonuçlar $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir. Geçerlilik ve güvenilirlik analizleri özelleştirilmiş excel tabloları kullanılarak yapılmıştır. Hem geçerlilik hem de güvenilirliğin değerlendirilmesi için kullanılan değişkenler ortalama ACh, AChE ve kolindir. ACh ile karşılaştırmalı eşzamanlı geçerliliği, her ikisi de %95 güven aralıklarıyla Pearson moment çarpımı korelasyon analizi (r) kullanılarak belirlendi. Değişkenlerin ön test son test sonuçları bağımlı örneklem t-testi ile analiz edilmiştir. Banyard ve ark. (2017), tarafından yapılan çalışmada belirtilen 3 kriterin karşılanması

durumunda ACh'nin belirli bir ölçüm için oldukça geçerli olduğu kabul edildi: çok yüksek bir korelasyon ($r = 0,70$), bir varyasyon katsayısı (CI) $\leq 10\%$ ve Hopkins'e dayalı küçük bir etki büyüklüğü Modifiye Cohen ölçeği ($< 0,20$ önemsiz; $0,20-0,59$ küçük; $0,60-1,19$ orta; $1,20-1,99$ büyük; $2,00-3,99$ çok büyük). Test-tekrar test güvenilirliği, sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) ile birlikte hem mutlak hem de göreceli (95% CI) değerlerle ifade edilen ortalama ACh kullanılarak değerlendirildi. Tahmini ICC, zayıf ($< 0,5$), orta ($0,5-0,74$), iyi ($0,75-0,9$) ve mükemmel ($\geq 0,9$) olarak yorumlandı (Koo ve Li, 2016)



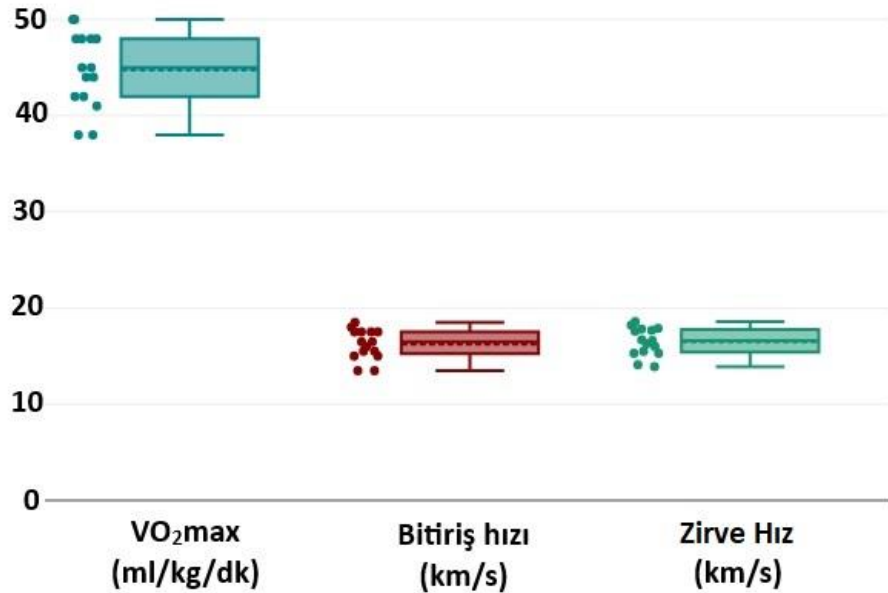
3. BULGULAR

Nöromusküler yorgunluk sonucu ACh, AChE ve kolin değerlerindeki değişimlerin incelendiği çalışmamızdan elde edilen veriler ortalama (Ort.) ve standart sapma (SS) olarak verilmiştir. Verilerin geçerlik ve güvenilirlik sonuçları ICC ve CI olarak aşağıdaki çizelgelerde sunulmuştur. Verilerin anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak belirlenmiştir.

Çizelge 3. 1. Katılımcılara ait 30-15 IFT sonuçları.

	n	Ort.	SS
VO ₂ max (ml/kg/dk)		44,73	3,95
Bitiriş hızı (km/s)	15	16,23	1,55
Zirve Hız (km/s)		16,5	1,47

Çizelge 3. 1 incelendiğinde katılımcıların 30-15 IFT testi sonucunda VO₂max ortalaması $44,73\pm 3,95$ (ml/kg/dk), bitiriş hızı ortalaması $16,23\pm 1,55$ (km/s) ve zirve hız ortalaması $16,5\pm 1,47$ (km/s) olduğu görülmektedir.



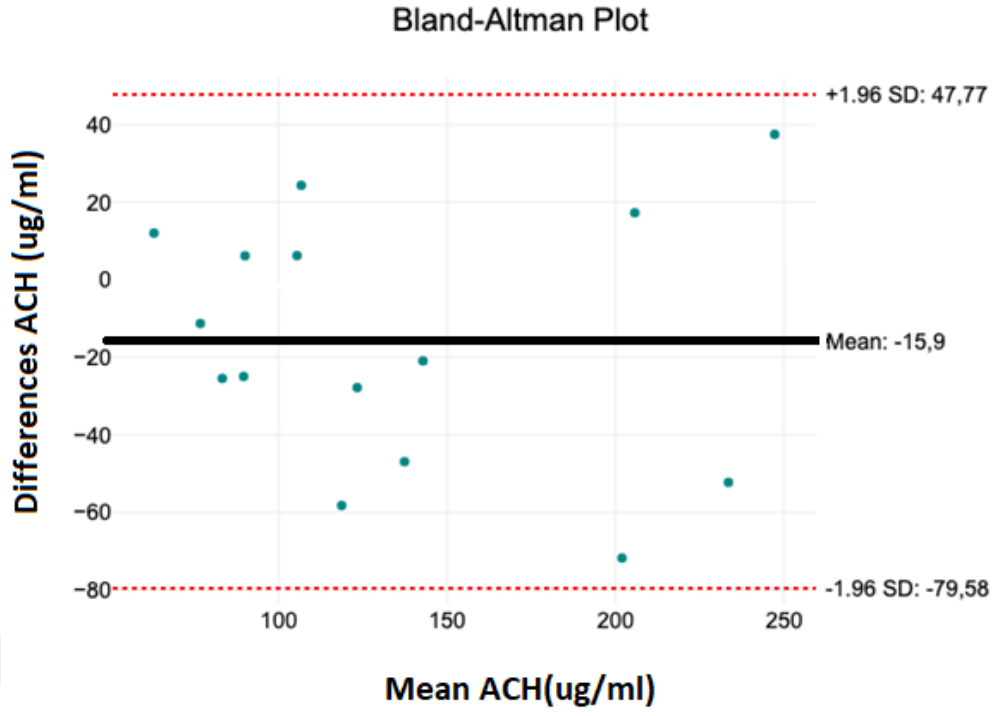
Şekil 3. 1. Katılımcıların 30-15 IFT analizi.

3. 1. Yapılan Testlerin Geçerlik ve Güvenilirlik Sonuçları

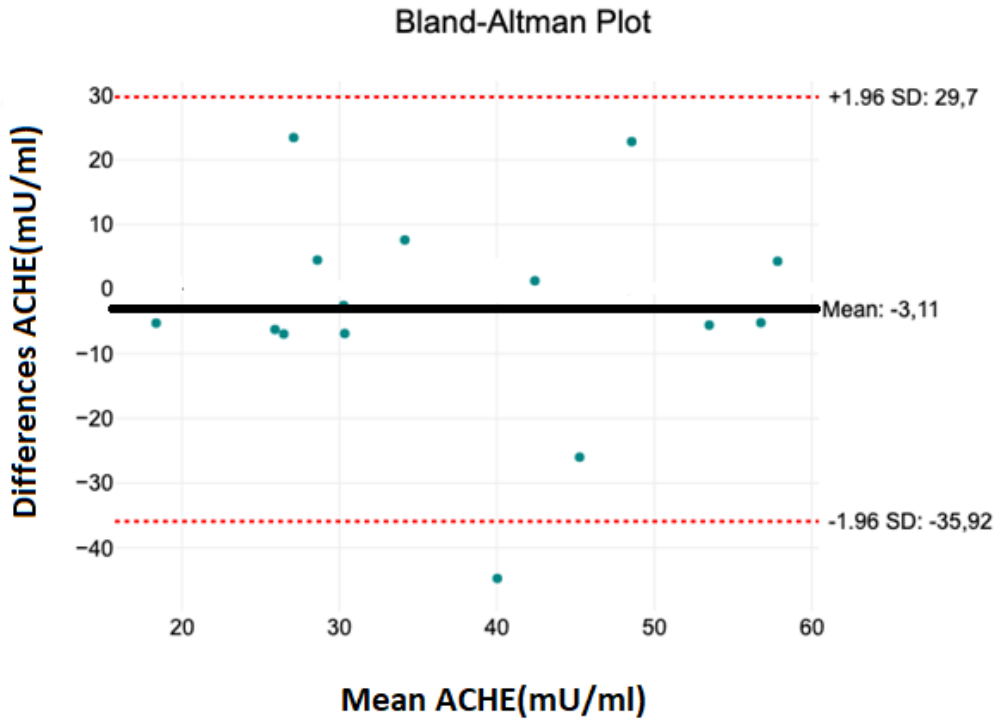
Çizelge 3. 2. Değişkenlerin sınıf içi korelasyon katsayısı değerleri.

	ICC	%95 CI	Ort.	Ort. Fark.
ACh (ug/ml)	0,914	(0,792 – 0,971)	134,72	15,90
AChE (mU/ml)	0,696	(0,281 – 0,858)	38,09	3,11
Kolin (ng/mL)	0,726	(0,224 – 0,906)	10,75	3,29

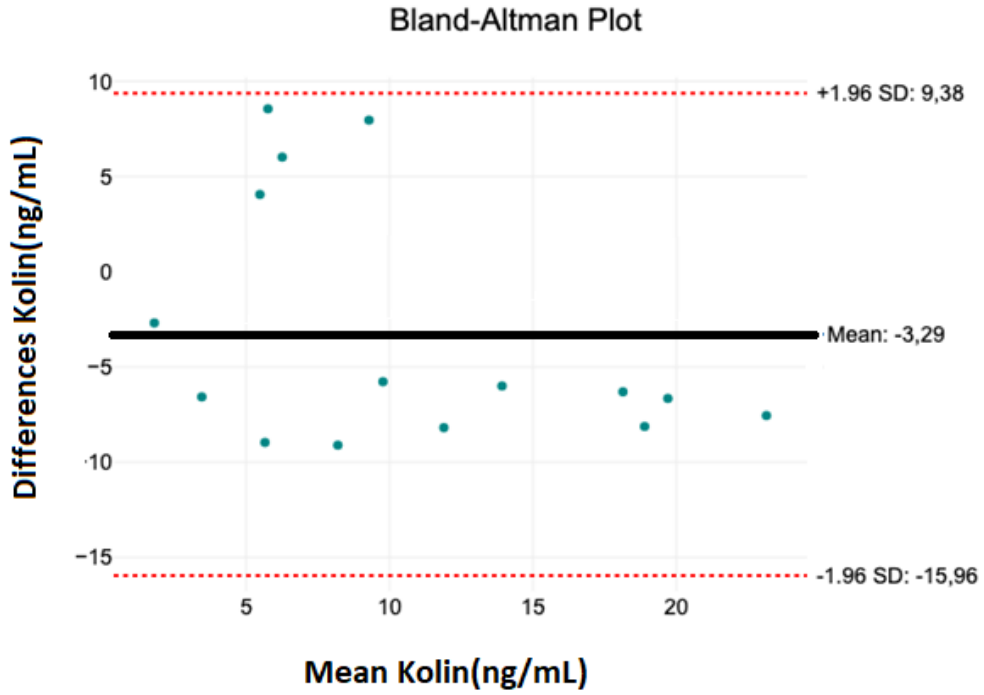
Çizelge 3. 2 incelendiğinde katılımcıların ACh (ug/ml), AChE (mU/ml) ve Kolin (ng/mL) parametreleri, çok yüksek mutlak ve göreceli güvenilirliğe sahip olduğu bulundu. Katılımcıların, en güvenilir ACh (ug/ml) testi olup, ICC değerleri 0,914'den yüksek, ortalama ve ortalama farkları ise sırasıyla 134,72 (ug/ml) ve 15,90 (ug/ml) arasında değişmektedir. AChE (mU/ml) değerinde ise ICC değeri orta düzeyde 0,696 olarak saptandı. AChE'nin ortalama ve ortalama farkları ise sırasıyla 38,09 (mU/ml) ve (3,11 mU/ml) arasında değişmektedir. Kolin (ng/mL) ICC değeri yüksek düzeyde 0,726 olarak saptandı. AChE'nin ortalama ve ortalama farkları ise sırasıyla 10,75 (ng/mL) ve 3,11 (ng/mL) arasında değişmektedir.



Şekil 3. 2. ACh Bland-Altman analizi.



Şekil 3. 3. AChE Bland-Altman analizi.



Şekil 3. 4. Kolin Bland-Altman analizi.

3. 2. Nöromusküler Yorgunluk Sonrası ACh, AChE ve Kolin Seviyeleri Sonuçları

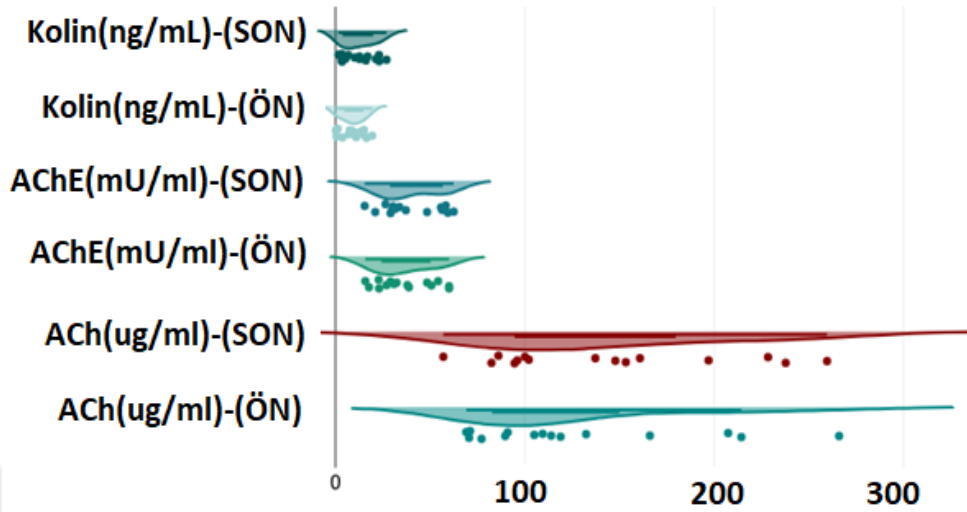
Çizelge 3. 3. ACh, AChE ve kolin ön test – son test sonuçları.

		n	Ort.	SS	t	p	EB
ACh (ug/ml)	Ön	15	126,77	60,28	1,896	,79	,25
	Son		142,68	63,07			
AChE (mU/ml)	Ön	15	36,53	14,92	,720	,48	,20
	Son		39,63	15,52			
Kolin (ng/mL)	Ön	15	9,11	1,54	1,972	,69	,44
	Son		12,40	2,18			

P<0,05, SS: Standart sapma, EB: Etki büyüklüğü

Çizelge 3. 3 incelendiğinde ACh ön test değerinin ortalaması $126,77 \pm 60,28$ (ug/ml) ve son test değerinin ortalaması $142,77 \pm 63,07$ (ug/ml), AChE ön test değerinin ortalaması $36,53 \pm 14,92$ (mU/ml) ve son test değerinin ortalaması $39,63 \pm 15,52$ (mU/ml) ve Kolin ön test değerinin $9,11 \pm 1,54$ (ng/ml) ve son test değerinin $12,40 \pm 2,18$

olarak bulunmuş ve yapılan bağımlı örneklem t testi sonucunda ön ve son testler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).



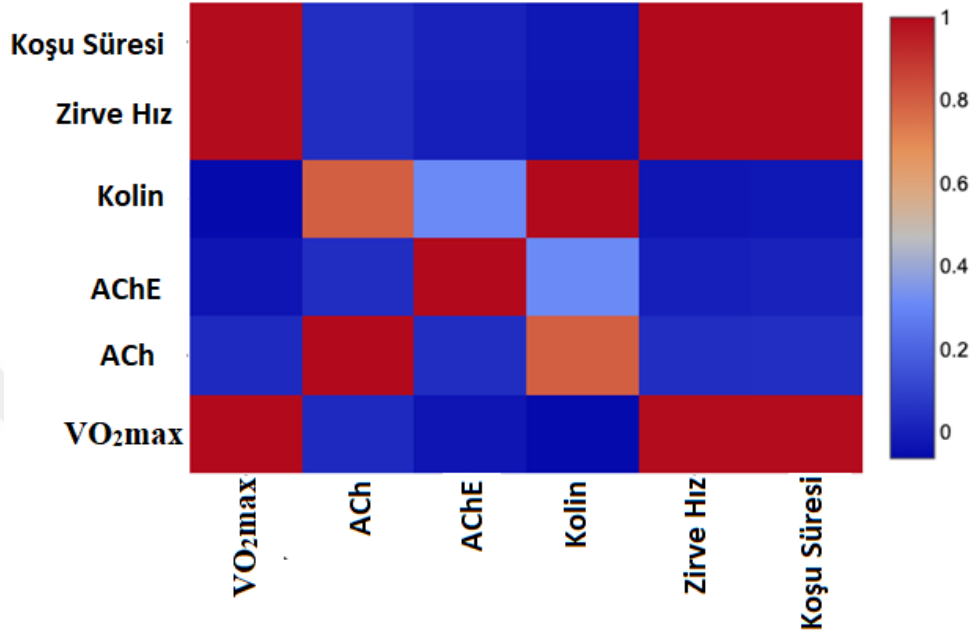
Şekil 3. 5. ACh, AChE ve kolin ön – son test analizi.

Çizelge 3. 4. Değişkenler arası korelasyon sonuçları.

	Ort. SS	ACh (ug/ml)	AChE (mU/ml)	Kolin (ng/mL)	VO ₂ max	Koşu Süresi	Zirve Hız
ACh	142,68	r 1,00	-,089	,664**	,052	,061	,041
(ug/ml)	63,07	p -	,75	,007	,85	,83	,84
AChE	39,63	r -,089	1,00	,225	-,018	,021	,023
(mU/ml)	15,52	p ,75	-	,42	,94	,94	,93
Kolin	12,40	r ,664**	,225	1,00	-,063	,018	,004
(ng/mL)	2,18	p ,007	,42	-	,82	,95	,99
VO ₂ max	44,73	r ,052	-,018	-,063	1	,981**	,985**
(ml/kg/dk)	3,95	p ,85	,94	,82	-	,000	,000
Koşu Süresi	767,26	r ,061	,021	,018	,981**	1,00	,999**
(sn)	132,46	p ,83	,94	,95	,000	-	,000
Zirve Hız	16,5	r ,041	,023	,004	,985**	,999**	1,00
(km/s)	1,47	p ,88	,93	,99	,000	,000	-

** $p<0,01$

Çizelge 3. 4 incelendiğinde ACh değişkeninin kolin ile arasında pozitif korelasyon olduğu görülmektedir ($r=,664$, $p<0,01$). VO_2max 'ın koşu süresi ($r=,981$, $p<0,01$) ve zirve hız ($r=,985$, $p<0,01$) ile arasında pozitif yönde ilişkisi olduğu sonucu bulunmuştur.



Şekil 3. 6. Değişkenler arası korelasyon analizi.

4. TARTIŞMA

Sunulan bu çalışmada, nöromüsküler yorgunluk sonucu katılımcıların ACh, AChE ve kolin seviyelerindeki değişim incelenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda elde ettiğimiz veriler aşağıda bulunan diğer çalışmalarla karşılaştırmalı olarak tartışılmıştır.

Motor nöronlara giden ortak sinaptik girdinin gücü, yorucu kasılmalar sırasında artar bu da kasa daha fazla nöral tahrik ihtiyacı anlamına gelir ve nöromüsküler yorgunluğa neden olur (Pethick ve Tallent, 2022). Hem periferik hem de merkezi yorgunluğun nöromüsküler yorgunluğa katkıda bulunduğu inanılmaktadır (Amann, 2011, 2012). Bu süreç, motor nöronlara gelen afferent geri bildirim, nörotransmitter ve kortikospinal yollardaki değişimlerle ilgilidir (Pethick ve Tallent, 2022). Yüksek düzeyde periferik yorgunluğun, egzersiz yapan kaslardan merkezi sinir sistemine afferent geri bildirim yoluyla motor nöronun uyarılma kapsamını sınırlayarak egzersiz performansını düzenlediği öngörülmektedir (Amann, 2011, 2012). Periferik yorgunlukla artan Pi, H⁺ ve K⁺ gibi metabolit yan ürünlerin birikmesi motor ünite kasılma kuvvetinde azalma ve motor ünite inhibisyonunda artış ile sonuçlanır. Ayrıca kortikospinal uyarılabilirlikteki azalma kortikal ve spinal inhibisyonadaki artışı temsil eder. Motor içsel uyarılabilirlik beyin sapından kaynaklanan nörotransmitterler tarafından sağlanır. Yoğun motor aktiviteler sırasında serotonin ve dopamin seviyelerinin arttığı görülmüştür ve yorgunluk algısını arttırdığı belirtilmektedir. Bu oluşumların hepsi nöromüsküler yorgunluğun mekanizmasını tanımlar (Pethick ve Tallent, 2022). Tüm vücut egzersizlerinde merkezi yorgunluğun periferik yorgunluk geliştikten sonra ortaya çıktığı (Decorte ve ark., 2012) ve egzersiz süresine bağlı olduğuna inanılmaktadır (Place ve ark., 2010).

Egzersize bağlı yorgunluğun ölçülmesinde kullanılan EMG sinyalleri nöromüsküler yorgunluğun değerlendirilmesinde kullanılabilir (Hanon ve ark., 1998; Mäestu ve ark., 2006). Froyd ve ark. (2016), yaptıkları çalışmada nöromüsküler yorgunluk sonucunda EMG'deki M-dalgası (aksiyon potansiyeli) amplitudunda artış olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Karabulut ve ark. (2010), yaptıkları çalışmada, nöromüsküler yorgunluk ve EMG değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Katılımcılar 1 TM %20'sinde 20 tekrar diz ekstensiyon egzersizini 5 set olacak şekilde gerçekleştirmişler. Çalışma sonucunda, kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında

egzersiz grubunun EMG amplitudunda %12'lik bir anlamlı azalma olduğunu bulmuşlardır ($p=0,04$). Nöromusküler iletimin elektrofizyolojik değerlendirmesinde EMG sinyalleri ve ACh seviyeleri tıbbi açıdan araştırılmıştır (Noordhout ve ark., 1995). Fakat bildiğimiz kadarıyla egzersiz ile ilgili bu araştırmanın henüz yapılmadığıdır.

4. 1. Nöromusküler Yorgunluğun AChE Üzerine Etkisi

AChE, NMK aktivitesini düzenlemede önemli bir enzimdir. AChE seviyelerindeki ve özelliklerindeki değişiklikler çok sayıda dış uyarana verilen yanıtlara ve ayrıca ACh etkisini hızlı bir şekilde ortadan kaldıran kas kasılmasının hassas zamansal kontrolüyle ilişkilidir. AChE kasta uç plaka bölgelerindeki bazal laminada bulunur, aslında NMK'deki AChE içeriğinin çoğu kaslarda üretilir. Ayrıca bu enzim, asetik asit ve kolin içindeki ACh'nin hidrolizini katalize ederek kolinerjik iletimde temel işlevi yerine getirir. AChE'nin katalitik kapasitesi kasların aktivasyon şekli ile ilişkili olabilir. Denervasyon AChE aktivitesini ve ekspresyonunu indükleyerek kas kütlesi kaybına yol açabilir (da Conceição ve ark., 2024). Son plaka AChE eksikliği olan insanlarda kas zayıflığı olduğu rapor edilmiştir (Ohno ve ark., 2000). AChE eksikliğinin kas fonksiyonunda bir değişikliğe ve kasın yorgunluğa karşı direnç yeteneğinde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (Chau ve ark., 2001).

Egzersiz ve egzersiz sonunda oluşan yorgunluk sonucu AChE değerlerindeki değişimlerin büyük bir kısmı hayvan deneylerinde araştırılmıştır (Babu ve ark., 1993; Gardiner ve ark., 1982; Rada ve ark., 2006; Blotnick ve Anglister, 2016; da Conceição ve ark., 2024). Ortaya çıkan sonuçlarda çelişkiler olduğu görülmektedir. Farelerde AChE yokluğunun hareket kabiliyetinde anormalliğe, azalmış kas ağırlığına, kas liflerinin kesit alanı ve maksimum izometrik kuvvette azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Duyssen ve ark., 2002; Vignaud ve ark., 2008).

Babu ve ark. (1993), sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada AChE ve ChAT enzim aktivitelerindeki değişimleri araştırmışlar. Sıçanlara yaptırılan iki haftalık 30 dakika koşu bandı antrenmanları sonunda, ChAT aktivitesinin ektensör digitoryum longus (EDL) kasında %68 azaldığını ve soleus kasında %124 oranında arttığını ve bunun $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde olduğunu bulmuşlar. AChE aktivitesinin ise her iki kasta da anlamlı düzeyde ($p<0,05$) azaldığı sonucunu belirtmişler. Yine aynı

çalışmada VO₂max %100'ünde akut bir egzersiz sonucunda sıçanların ChAT ve AChE aktivitelerinin EDL ve soleus kasında anlamlı azaldığını bulmuşlardır (p<0,05).

Wen ve ark. (2009), koşu bandı egzersizi sonucu oluşan yorgunluğun sıçanların farklı toparlanma dönemlerindeki AChE konsantrasyonunu araştırmış. Araştırmacılar, sıçanları koşu bandında 28 m/dk hızda koşturmuş ve artık koşuyu sürdüremedikleri zamanı yorgunluk oluşması olarak tanımlayıp egzersizi sonlandırmışlar. Sonuçlara göre egzersizden 0, 3, 6 ve 12 saat sonraki AChE konsantrasyonları kontrol grubuna göre %30 oranında düşük bulunmuş bu farkın anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (p<0,05). Ancak 24 saat sonra kontrol grubuyla benzer seviyeye geldiği görülmüştür.

Yukarıdaki sonuçların aksine, koşmaya tabi tutulan hayvanların AChE aktivitesinde artış görülmüştür. Yorgunluğa karşı direncin artmasıyla ilişkili olarak artan AChE aktivitesinin, daha yüksek depolama kapasitesinden ve bunun sonucunda motor nöronlar tarafından NMK'de daha fazla ACh salınmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (da Conceição ve ark., 2024).

Fernandez ve Donoso (1988), sıçanlardaki farklı AChE moleküllerinin dört haftalık egzersiz periyodu sonunda nasıl etkilendiğini araştırmışlar. Sıçanlara haftanın beş günü koşu bandında 8,5 m/dk koşu ve 1 dk sprint uygulatmışlar. Uygulama sonunda sıçanların hızlı kasılan kaslarındaki G4 moleküler formundaki AChE seviyesinde anlamlı artış olduğunu bulmuşlardır (p<0,05).

Blotnick ve Anglister (2016), sıçanlara iki hafta boyunca haftanın beş günü koşu bandında 13,2 m/dk hızda koşu ve 2 dk sprint egzersizleri uygulatmış. Çalışma sonucunda bacak kaslarında ve NMK AChE enzim aktivitesinde %30 oranında anlamlı artış olduğunu bulmuşlardır (p<0,05).

Nadir yapılan insan çalışmalarından bir tanesinde Zimmer ve ark. (2012), yaptıkları araştırmada kadın ve erkeklerden oluşan 15 katılımcıya koşu bandında hiçbir eğim olmadan 30 dakika boyunca 7 km/s hızla bir egzersiz uygulatmışlar. Egzersiz sonrasında AChE aktivitesinde önemli değişiklikler olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (p>0,05).

Parthimos ve ark. (2007), 10 basketbol oyuncusunun bir basketbol antrenman seansı sonrasında AChE seviyelerinin %37 oranında ($2,90 \pm 0,05$ 'ten $3,98 \pm 0,09 \Delta OD / \text{min} \times \text{mg protein}$) ve anlamlı şekilde arttığını bulmuşlar ($p < 0,01$). Yazarlar bu sonucun muhtemelen Na^+/K^+ -ATPase uyarımının bir sonucu olarak önemli ölçüde arttığını ileri sürmüşler. Ayrıca zorlayıcı bir antrenman sonrasında enzim aktivitesi uyarımının, oyuncuların sinirsel uyarılabilirliği, enerji üretimini ve kolinerjik fonksiyonlarını modüle edebileceğini belirtmişlerdir.

Biz çalışmamızda 30-15 IFT testi sonrası oluşan nöromusküler yorgunluk sonunda AChE ön test ($36,53 \pm 14,92 \text{ mU/ml}$) ve son test ($39,63 \pm 15,52 \text{ mU/ml}$) arasında anlamlı değişim olmadığı sonucuna ulaştık ($p > 0,05$).

4. 2. Yorgunluğun Kolin Üzerine Etkisi

Kolin, sinir iletiminde ve iskelet kası innervasyonunda rol oynayan ACh'nin öncüsü olan kuaterner bir amindir (von Allwörden ve ark., 1993; Buchman ve ark., 1999). Kasları harekete geçirmek için gerekli olan ACh'nin biyozentesi için bir ön aşamadır (von Allwörden ve ark., 1993). ACh'nin öncüsü olan dolaşımdaki kolin seviyeleri, kolinerjik motor nöronların yanı sıra otonomik ve merkezi sinir sistemi nöronları sıklıkla ateşlediğinde ACh salınımını etkiler (Conlay ve ark., 1986). Kolinin ergojenik yardım olarak kullanılmasının ACh üretimini değiştireceği ve dayanıklılıktaki yorgunluğu geciktireceği hipotezi ileri sürülmüştür (Conlay ve ark., 1986; von Allwörden ve ark., 1993; Spector ve ark., 1995). Kolin takviyesinin plazma kolin seviyelerini arttırdığı (Haubrich ve ark., 1974; Wurtman ve ark., 1977; von Allwörden ve ark., 1993) ve NMK' da ACh salınımını arttırdığı gösterilmiştir (Haubrich ve ark., 1974, 1975; Blusztajn ve Wurtman, 1983). Bu teoride ACh'nin artması, kas kasılmasının artmasına ve kas yorgunluğunun gecikmesine neden olacağı ve yetersiz ACh'nin plazma kolinin tükenmesine ve uzun süreli kas dayanıklılığı sırasında yorgunluğa neden olabileceği ileri sürülmüştür (Warber ve ark., 2000). Kolin alınımı ile kas aktivitesi arasındaki ilişkiye bakıldığında, insanların kolin eksikliği durumunda kasların daha hızlı yorulduğunu gösteren bir kas fonksiyonu testi uygulanarak gösterilmiştir (von Allwörden ve ark., 1993).

Literatür incelendiğinde insanlar üzerindeki egzersiz sonucu oluşan yorgunluğun kolin seviyelerindeki değişimin incelendiği az sayıda çalışma vardır. von Allwörden ve ark. (1993), yaptıkları çalışmada kolin takviyesi ve herhangi bir ergojenik yardım almayan triatloncular ve ergen koşucular üzerindeki sonuçları araştırmıştır. Çalışmada triatloncular 35 km/s hızda iki saatlik bir bisiklet egzersizi, ergen koşucular 30 ila 60 dakika süren kros yarışına katılmışlardır. Sonuç olarak ergojenik yardım almayan triatloncuların plazma kolin değerleri iki saatlik egzersizden sonra ortalama %16,9 oranında ve anlamlı ölçüde azalmış ($p \leq 0,01$). Ergen koşucularda ise, ortalama plazma kolin konsantrasyonu stabil kalmıştır. Bununla birlikte, 7 kişide kolin konsantrasyonunda artış (%37,9) ve 4 kişide azalma (%25) ile katılımcılar arasında farklılık olduğu belirtilmiştir. Yazarlar, ek bir kolin kaynağı olmadan egzersiz yapıldığında plazma kolin konsantrasyonunda azalma olduğunu. Kolin azalma derecesinin fiziksel stresin süresine bağlı olabileceğini çünkü iki saatlik sürede yaklaşık %17'lik bir düşüş varken, 30 ile 60 dakika arasında koşan ergenlerde kolin konsantrasyonlarının etkilenmemesinin bu sonucu düşündürdüğünü ileri sürmüşlerdir.

Piérard ve ark. (2004), 21 erkek askeri öğrenci üzerinde yaptıkları çalışmada, katılımcılara 3 hafta boyunca dövüş sporu antrenmanları, yürüyüş ve dağ tırmanışları içeren aktiviteler gerçekleştirmişler. Uygulanan aktiviteler VO_2max 'in %35'ine karşılık gelmiştir. Çalışma sonucunda katılımcıların kolin seviyelerinin %2,95 oranında azaldığını ve bu farkın anlamlı olduğu ($p < 0,01$) sonucuna ulaşmışlardır.

Buchman ve ark. (1999) yaptıkları çalışmada, Houston-Methodist Maratonunu tamamlayan toplam 23 kadın ve erkek koşucunun kolin seviyelerini araştırmış. Katılımcıların yarışmadan 14 gün önceki, yarışmadan hemen sonra ve 48 saat sonraki kan örneklerini toplamış ve analiz etmişler. Çalışma sonucunda hem serbest plazma kolin hem de fosfolipide bağlı kolin konsantrasyonlarının yarıştan hemen sonra azaldığı görülmüştür ($19,2 \pm 4,5 \rightarrow 14,6 \pm 4,2$ nmol/mL, $p=0,005$ ve $2565,2 \pm 516,4 \rightarrow 2299,9 \pm 426,7$ nmol/mL, $p=0,068$, sırasıyla). Yazarlar, hem serbest hem de fosfolipide bağlı kolindeki azalmanın, kolin salınımının azalmasından ziyade, kolin metabolizmasının hızlanması veya dokular tarafından kolin alımının artmasıyla ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Conlay ve ark. (1986), yaptıkları araştırmada Boston Maratonundan sonra 17 deneyimli koşucunun plazma kolin düzeylerinin yaklaşık %40 oranında ($10,1\pm 0,5 \rightarrow 6,2\pm 0,3$ nmol/mL, $p<0,001$) düştüğü sonucuna ulaşmıştır. Bu düşüşün ya kolinin kan dolaşımına girişinin azalmasını ya da kolinin hızla uzaklaştırılmasını yansıtır olabileceğini belirtilmişlerdir. Yine Conlay ve ark. (1992), yaptığı çalışmada 1986 Boston Maratonundan sonra plazma kolin seviyelerinin $14,1\pm 1,2$ μ M'den $8,4\pm 0,6$ μ M'ye düştüğünü ve bu azalışın anlamlı olduğunu belirtmişlerdir.

Høeg ve ark. (2020), 161 km'lik ultra maraton sonunda koşucuların plazma kolin seviyesinin yarış öncesinden yarış sonrasına kadar önemli ölçüde azaldığını bulmuştur ($p<0,0001$). Yazarlar yarış öncesi kolin seviyesinin ortalamasını $289,25\pm 74,43$ sayım/s, yarışma sonrasında ise $154,44\pm 28,37$ sayım/s seviyesine düştüğünü belirtmişler. Ayrıca, daha hızlı bitiriş süresi ile yarış sonrası daha düşük plazma kolin seviyesi arasında bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir ($p=0,539$).

Spector ve ark. (1995), kısa süreli ve uzun süreli egzersizin kolin takviyesi alan ve plasebo alan denekler üzerindeki etkisinin ne olduğunu araştırmışlar. Kısa süreli egzersiz grubundaki denekler tükenene kadar 80-90 rpm tempoda VO_2max 'lerinin yaklaşık %150'sine eşdeğer bir güç çıktısında bisiklet sürüşü gerçekleştirmiş. Uzun süreli egzersiz grubu ise 80-90 rpm tempoda VO_2max 'lerinin %70'ine eşdeğer bir güç çıktısında tükenene kadar sürekli bisiklet sürmüşler. Yapılan test sonuçlarına göre, kısa süreli egzersiz grubunun plasebo alımıyla kolin seviyelerinin egzersiz sırasında önemli ölçüde değişmediği ve 8 ila $11,5$ μ M seviyeleri arasında olduğu görülmüş. Bununla birlikte, uzun süreli egzersiz yapan plasebo grubunun, egzersiz öncesinden sonrasına kadar plazma kolin seviyesindeki değişikliğin sürüş süresiyle negatif korelasyon gösterdiği ($r=- 0,60$), bunun da daha uzun süre bisiklet kullanan deneklerin plazma kolin konsantrasyonunda daha fazla azalma eğilimi gösterdiğini belirtmişlerdir. Yazarlar 80 dakikadan fazla bisiklet süren deneklerin ortalama kolin seviyelerinin sadece %9 oranında düştüğünü. Bu nedenle denekler arasındaki yorgunluğun, plazma kolin düzeylerindeki azalmadan kaynaklanmayacağını ve kas içi ACh'de de önemli düşüşler yaşamalarının muhtemel olmayacağını ileri sürmüşler.

Warber ve ark. (2000), yaptıkları çalışmada, 14 askeri personele 20 km'lik yük taşımalı (29,6 kg) yürüyüş egzersizi, tükenene kadar dayanıklılık koşusu ve

maksimum eforlu squat testi uygulamaları gerçekleştirmişler. Katılımcılar kolin içeren içecek takviyesi alan ve plasebo grubu olarak ikiye ayrılmış. Tüm egzersizlerin sonunda plasebo grubunun kolin değerlerinin egzersizden sonra $8,14 \pm 1,80 \mu\text{M}$ 'den $7,98 \pm 1,0 \mu\text{M}$ seviyesine düşmesine rağmen, bu değişimin anlamlı fark yaratmadığı sonucuna ulaşmışlar. Araştırmacılar, egzersizin hem yoğunluğunun hem de süresinin plazma kolin düzeyleri üzerinde etkili olduğunu. Çalışmadaki egzersiz süresinin uzun olmasına rağmen egzersiz yoğunluğunun denekler için yaklaşık VO_2max 'in %38'inde olmasının plazma kolinde azalmaya neden olmak için yeterli olmadığı iddiasında bulunmuşlardır.

Yaptığımız çalışmada yukarıdaki çalışmaların aksine kolin seviyelerinde ön test ($9,11 \pm 1,54 \text{ ng/ml}$) ve son test ($12,40 \pm 2,18 \text{ ng/ml}$) arasında artış olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark olmadığı sonucuna ulaştık ($p > 0,05$).

4. 3. Yorgunluğun ACh Üzerine Etkisi

Periferik olarak ACh, otonom sinir sisteminin preganglionik liflerinin yanı sıra NMK'dan da salınır ve bu nedenle, şaşırtıcı olmayan bir şekilde, fiziksel harekete dahil olur. Egzersizin başlamasıyla birlikte, özellikle hipokampus ve kortekste beyin ACh seviyeleri artar (Basso ve Suzuki, 2017). Önceki çalışmalar, motor kaslarındaki fonksiyonel başarısızlığın, yüksek frekanslı sinaptik aktivite sırasında sinaptik yarıқта ACh birikmesinden kaynaklanabileceğini ve bunun sonucunda kas aksiyon potansiyeli oluşturmada başarısızlıkla sonuçlanabileceğini göstermektedir (Pope ve ark., 2005). Egzersize bağlı yorgunluğun, yorucu fiziksel egzersiz sırasında sinir terminallerinden sürekli ACh salınımına neden olduğu. AChE ekspresyonunda ve aktivitesinde gözlenen azalma, ACh'nin eksik hidrolizine ve sinaptik yarıқта ACh'nin birikmesine yol açtığı hayvan deneylerinde gösterilmiştir (Wen ve ark., 2009).

Bildiğimiz kadarıyla literatür incelendiğinde insanlar üzerinde egzersiz sonrası nöromüsküler yorgunlukla ilgili ACh seviyelerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Kurosawa ve ark. (1993), egzersiz sonrası farelerin ACh, noradrenalin ve serotonin salınımındaki değişimi araştırmışlar. Çalışma sonunda, 5 dakika yürüyüş egzersizi yaptırılan farelerin parietal kortekste hücre dışı ACh salınımının $345 \pm 40 \text{ fmol/5 dk}$ 'dan $674 \pm 60 \text{ fmol/5 dk}$ seviyesine yükseldiğini ve bu artışın $p < 0,01$ anlamlılık derecesinde olduğunu bulmuşlar. Ayrıca noradrenalin

salınımının $9,2\pm 1,6$ fmol/5dk'dan $11,6\pm 1,8$ fmol/5dk'ya, serotonin salınımının $11,5\pm 1,1$ fmol/5dk'dan $15,3\pm 1,5$ fmol/5dk'ya yükseldiğini ve bu artışların anlamlı olduğunu bulmuşlar ($p<0,01$). Dahası yürüyüş egzersizinden sonra ACh, noradrenalin ve serotonin salınımını karşılaştırdıklarında, ACh salınımındaki artışın (%18), noradrenalin (%7) ve serotoninden (%2) daha fazla olduğunu belirtmişler.

Yaptığımız çalışmanın sonunda ACh ön test ($126,77\pm 60,28$ ug/ml) ve son test ($142,68\pm 63,07$ ug/ml) arasında artış olmasına rağmen bu değişimin anlamlı fark oluşturmadığı sonucuna ulaştık ($p>0,05$).



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

5. 1. Sonuçlar

Bu çalışma 30-15 IFT kullanılarak oluşturulan nöromüsküler yorgunluk oluşumundan sonra sinaptik iletimde rol alan ACh, AChE ve kolin seviyelerindeki değişikliklerin ne olduğu ve aralarında ilişki olup olmadığını belirlemek açısından gerçekleştirilmiştir. ACh seviyesindeki değişikliklerin incelendiği ve ilk bulgular olmasından dolayı bilimsel açıdan değerlidir. ACh'nin ICC değerinin (,914) yüksek olması bu testin güvenilirliğinin yüksek olduğunu ve testin nöromüsküler yorgunluğu çok iyi ölçtüğü anlamına gelir. Bu sonuçların yanı sıra ACh ve kolin seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu sonucu desteklemiştir. Ayrıca, nöromüsküler yorgunluk sonucunda ACh, AChE ve kolin seviyelerinde anlamlı değişim olmadığı ($p>0,05$), testin güvenilirlik açısından kontrol edilmesine katkı sağlamıştır.

Çalışma sonucunda artan ACh miktarının muhtemelen kas kasılmasını sürdürmek amacıyla NMK'da daha fazla salgılandığı anlamına gelebilir. Ancak bu artışın anlamlı olmaması katılımcıların bireysel farklılıkları ve egzersiz süresinin ($726,26\pm 132,46$ sn) kısalığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. AChE ile ACh arasındaki korelasyona baktığımız zaman aralarında anlamlı ilişki bulunmamasına rağmen AChE ($r=-,089$, $p>0,05$) negatif yönlü değişim göstererek muhtemelen ACh'yi inhibe edecek kadar yüksek seviyede salgılanmamış olabilir.

Sonuç olarak ACh, AChE ve kolin seviyelerinin nöromüsküler yorgunluğun tanımlanmasında kullanabileceği ve farklı çalışma gruplarıyla desteklenmesi sonucuna ulaşılabilir.

5. 2. Öneriler

Bundan sonraki çalışmalar farklı egzersiz protokolleriyle gerçekleştirilebilir.

Bu araştırma rekreatif bireylerde gerçekleştirilmiştir, daha sonraki çalışmalar profesyonel ve elit sporcularda gerçekleştirilebilir.

Farklı toparlanma zamanlarındaki ACh, AChE ve kolin seviyeleri ölçülebilir.

Çalışmamız erkek katılımcılarla gerçekleştirilmiştir, bundan sonraki araştırmalar cinsiyet farkları açısından değerlendirilebilir.

Çalışmada kullanılan nörotrasnmitterler farklı nörotrasnmitterlerle (serotonin, dopamin vb.) karşılaştırılabilir.

ACh, AChE ve Kolin ile EMG değerleri arasında karşılaştırma yapılabilir.



6. KAYNAKLAR

- Abbiss, C.R., ve Laursen, P.B., (2005). Models to Explain Fatigue During Prolonged Endurance Cycling. *Spor. Med.*, 35(10), 865–898.
- Aidoo, A.Y., ve Ward, K., (2006). Spatio-Temporal Concentration of Acetylcholine in Vertebrate Synaptic Cleft. *Math. Comput. Model.*, 44(9–10), 952–962.
- Alba-Jiménez, C., Moreno-Doutres, D., ve Peña, J., (2022). Trends Assessing Neuromuscular Fatigue in Team Sports: A Narrative Review. *Sports*, 10(3).
- Albuquerque, E.X., Pereira, E.F.R., Alkondon, M., ve Rogers, S.W., (2009). Mammalian Nicotinic Acetylcholine Receptors: From Structure to Function. *Physiol. Rev.*, 89(1), 73–120.
- Alkhamash, E., (2020). Modeling the Reaction Transport of Synaptic Acetylcholine Released at High Frequency in Weakly Electric Fish. *PhD Thesis*. University of Ottawa.
- Allen, D.G., Lamb, G.D., ve Westerblad, H., (2008). Skeletal Muscle Fatigue: Cellular Mechanisms. *Physiol. Rev.*, 88(1), 287–332.
- Amann, M., (2011). Central and Peripheral Fatigue: Interaction During Cycling Exercise in Humans. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 43(11), 2039–2045.
- Amann, M., (2012). Significance of Group III and IV Muscle Afferents for the Endurance Exercising Human. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 39(9), 831–835.
- Amann, M., ve Dempsey, J.A., (2008). Locomotor Muscle Fatigue Modifies Central Motor Drive in Healthy Humans and Imposes a Limitation to Exercise Performance. *J. Physiol.*, 586(1), 161–173.
- Amann, M., Pegelow, D.F., Jacques, A.J., ve Dempsey, J.A., (2007). Inspiratory Muscle Work in Acute Hypoxia Influences Locomotor Muscle Fatigue and Exercise Performance of Healthy Humans. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 293(5).
- Amann, M., Proctor, L.T., Sebranek, J.J., Pegelow, D.F., ve Dempsey, J.A., (2009). Opioid-Mediated Muscle Afferents Inhibit Central Motor Drive and Limit Peripheral Muscle Fatigue Development in Humans. *J. Physiol.*, 587(1), 271–283.
- Amann, M., Venturelli, M., Ives, S.J., McDaniel, J., Layec, G., Rossman, M.J., ve Richardson, R.S., (2013). Peripheral Fatigue Limits Endurance Exercise via a Sensory Feedback-Mediated Reduction in Spinal Motoneuronal Output. *J. App. Physiol.*, 115(3), 355–364.
- Amenta, F., ve Tayebati, S., (2008). Pathways of Acetylcholine Synthesis, Transport and Release as Targets for Treatment of Adult-Onset Cognitive Dysfunction. *Curr. Med. Chem.*, 15(5), 488–498.
- Andersson, H., Raastad, T., Nilsson, J., Paulsen, G., Garthe, I., ve Kadi, F., (2008). Neuromuscular Fatigue and Recovery in Elite Female Soccer: Effects of Active Recovery. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 40(2), 372–380.
- Babu, S.R., Somani, S.M., ve Dube, S.N., (1993). Effect of Physostigmine and Exercise on Choline Acetyltransferase and Acetylcholinesterase Activities in Fast and Slow Muscles of Rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 45, 713-717.
- Báez-Pagán, C.A., Delgado-Vélez, M., ve Lasalde-Dominicci, J.A., (2015). Activation of the Macrophage $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor and Control of Inflammation. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 10(3), 468–476.

- Banyard, H.G., Nosaka, K., Sato, K., ve Haff, G.G., (2017). Validity of Various Methods for Determining Velocity, Force, and Power in the Back Squat. *Int. J. Sports Physiol. Perform.*, 12(9), 1170–1176.
- Basso, J.C., ve Suzuki, W.A., (2017). The Effects of Acute Exercise on Mood, Cognition, Neurophysiology, and Neurochemical Pathways: A Review. *Brain Plast.*, 2(2), 127–152.
- Belanger, A.Y., ve McComas, A.J., (1981). Extent of Motor Unit Activation During Effort. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.*, 51(5), 1131–1135.
- Benishin, C.G., ve Carroll, P.T., (1981). Acetylation of Choline and Homocholine by Membrane-Bound Choline-O-Acetyltransferase in Mouse Forebrain Nerve Endings. *J. Neurochem.*, 36(2), 732–740.
- Benson, D.L., Colman, D.R., ve Huntley, G.W., (2001). Molecules, Maps and Synapse Specificity. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2(12), 899–909.
- Bierkamper, G.G., ve Goldberg, A.M., (1980). Release of Acetylcholine from the Vascular Perfused Rat Phrenic Nervehemidiaphragm. *Brain Res.*, 202(1), 234–237.
- Bigland-Ritchie, B.R., Dawson, N.J., Johansson, R.S., ve Lippold, O.C., (1986). Reflex Origin for the Slowing of Motoneurone Firing Rates in Fatigue of Human Voluntary Contractions. *J. Physiol.*, 379(1), 451–459.
- Bigland-Ritchie, B., ve Woods, J. J., (1984). Changes in Muscle Contractile Properties and Neural Control During Human Muscular Fatigue. *Muscle Nerve*, 7(9), 691–699.
- Blomstrand, E., Celsing, F., ve Newsholme, E.A., (1988). Changes in Plasma Concentrations of Aromatic and Branched-Chain Amino Acids During Sustained Exercise in Man and Their Possible Role in Fatigue. *Acta Physiol. Scand.*, 133(1), 115–121.
- Blotnick, E., ve Anglister, L., (2016). Exercise Modulates Synaptic Acetylcholinesterase at Neuromuscular Junctions. *Neuroscience*, 319, 221–232.
- Blusztajn, J.K., ve Wurtman, R.J., (1983). Choline and Cholinergic Neurons. *Science*, 221(4611), 614–620.
- Boerio, D., Jubeau, M., Zory, R., ve Maffiuletti, N.A., (2005). Central and Peripheral Fatigue After Electrostimulation-Induced Resistance Exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 37(6), 973–978.
- Bosco, C., Luhtanen, P., ve Komi, P.V., (1983). A Simple Method for Measurement of Mechanical Power in Jumping. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 50(2), 273–282.
- Brockhausen, J., Cole, R.N., Gervásio, O.L., Ngo, S.T., Noakes, P. G., ve Phillips, W.D., (2008). Neural Agrin Increases Postsynaptic Ach Receptor Packing By Elevating Rapsyn Protein At the Mouse Neuromuscular Synapse. *Dev. Neurobiol.*, 68(9), 1153–1169.
- Brownstein, C.G., Dent, J.P., Parker, P., Hicks, K.M., Howatson, G., Goodall, S., ve Thomas, K., (2017). Etiology and Recovery of Neuromuscular Fatigue Following Competitive Soccer Match-Play. *Front. Physiol.*, 8(831), 1-14.
- Bucher, D., ve Goillard, J.M., (2011). Beyond Faithful Conduction: Short-Term Dynamics, Neuromodulation, and Long-Term Regulation of Spike Propagation in the Axon. *Prog. Neurobiol.*, 94(4), 307–346.
- Buchheit, M., (2008). The 30-15 Intermittent Fitness Test: Accuracy for Individualizing Interval Training of Young Intermittent Sport Players. *J. Strength Cond. Res.*, 22(2), 365–374.
- Buchheit, M., (2010). The 30-15 Intermittent Fitness Test : 10 Year Review. *Myorobie J.*, 1, 1–9.

- Buchman, A.L., Jenden, D., ve Roch, M., (1999). Plasma Free, Phospholipid-Bound and Urinary Free Choline All Decrease During a Marathon Run and May Be Associated with Impaired Performance. *J. Am. Coll. Nutr.*, 18(6), 598–601.
- Burnley, M., Vanhatalo, A., Fulford, J., ve Jones, A.M., (2010). Similar Metabolic Perturbations During All-Out and Constant Force Exhaustive Exercise in Humans: A ³¹P Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Exp. Physiol.*, 95(7), 798–807.
- Büyüköztürk, Ş., Kılıç Çakmak, E., Erkan Akgün, Ö., Karadeniz, Ş., ve Demirel, F., (2018). Bilimsel Araştırma Yöntemleri. *Bilimsel Araştırma Yöntemleri* (25. Baskı). Pegem Akademi, 340, Ankara, Türkiye.
- Byrne, C., Twist, C., ve Eston, R., (2004). Neuromuscular Function after Exercise-Induced Muscle Damage: Theoretical and Applied Implications. *Sport. Med.*, 34(1), 49–69.
- Chau, D.T., Rada, P., Kosloff, R.A., Taylor, J.L., ve Hoebel, B.G., (2001). Nucleus Accumbens Muscarinic Receptors in the Control of Behavioral Depression: Antidepressant-Like Effects of Local m1 Antagonist in the Porsolt Swim Test. *Neuroscience*, 104(3), 791–798.
- Chiu, A.Y., ve Sanes, J.R., (1984). Development of Basal Lamina in Synaptic and Extrasynaptic Portions of Embryonic Rat Muscle. *Dev. Biol.*, 103(2), 456–467.
- Chu, C., Parkhurst, C.N., Zhang, W., Zhou, L., Yano, H., Arifuzzaman, M., ve Artis, D., (2021). The ChAT-Acetylcholine Pathway Promotes Group 2 Innate Lymphoid Cell Responses and Anti-Helminth Immunity. *Sci. Immunol.*, 6(57).
- Cohen, E.L., ve Wurtman, R.J., (1976). Brain Acetylcholine: Control by Dietary Choline. *Science*, 191(4227), 561–562.
- Collins, B.W., Pearcey, G.E.P., Buckle, N.C.M., Power, K.E., ve Button, D.C., (2018). Neuromuscular Fatigue During Repeated Sprint Exercise: Underlying Physiology and Methodological Considerations. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 43(11), 1166–1175.
- Conlay, L., Wurtman, R., Blusztajn, K., Coviella, I., Maher, T., ve Evoniuk, G. (1986). Decreased Plasma Choline Concentrations in Marathon Runners. *N. Engl. J. Med.*, 315(14), 892–892.
- Conlay, L.A., Sabounjian, L.A., ve Wurtman, R.J., (1992). Exercise and Neuromodulators: Choline and Acetylcholine in Marathon Runners. *Int J Sport. Med.*, 13(1), 141–142.
- Cotel, F., Exley, R., Cragg, S.J., ve Perrier, J.F., (2013). Serotonin Spillover Onto the Axon Initial Segment of Motoneurons Induces Central Fatigue by Inhibiting Action Potential Initiation. *Pnas*, 110(12), 4774–4779.
- Cox, M.A., Bassi, C., Saunders, M.E., Nechanitzky, R., Morgado-Palacin, I., Zheng, C., ve Mak, T.W., (2020). Beyond Neurotransmission: Acetylcholine in Immunity and Inflammation. *J. Intern. Med.*, 87(2), 120–133.
- da Conceição, R.R., Roberto, L.M., Da Silva Almeida, Cláudio, D.S.A., Cenélia Matos da Silva, A., Luiz Bezerra da Silveira, A., Vidal Linhares, R., Porto Marassi, M., Akemi Sato, M., Giannoco, G., Costa e Silva, G., ve Côrtes, W., (2024). Isometric Training Promotes Changes in Acetylcholinesterase and Muscle Strength. *Retos*, 55(55), 72–77.
- Davis, J.M., Alderson, N.L., ve Welsh, R.S., (2000). Serotonin and Central Nervous System Fatigue: Nutritional Considerations. *Am. J. Clin. Nutr.*, 72(2).
- Decorte, N., Lafaix, P.A., Millet, G.Y., Wuyam, B., ve Verges, S., (2012). Central and Peripheral Fatigue Kinetics During Exhaustive Constant-Load Cycling. *Scand. J. Med. Sci. Sport.*, 22(3), 381–391.

- Dorfman, L.J., Howard, J.E., ve McGill, K.C., (1990). Triphasic Behavioral Response of Motor Units to Submaximal Fatiguing Exercise. *Muscle Nerve*, 13(7), 621–628.
- Douglas, C.L., Baghdoyan, H.A., ve Lydic, R., (2002). Postsynaptic Muscarinic M1 Receptors Activate Prefrontal Cortical EEG Of C57BL/6J Mouse. *J. Neurophysiol.*, 88(6), 3003–3009.
- Drinkwater, E.J., Lane, T., ve Cannon, J., (2009). Effect of an Acute Bout Of Plyometric Exercise on Neuromuscular Fatigue And Recovery in Recreational Athletes. *J. Strength Cond. Res.*, 23(4), 1181–1186.
- Duysen, E.G., Stribley, J.A., Fry, D.L., Hinrichs, S.H., ve Lockridge, O., (2002). Rescue of the Acetylcholinesterase Knockout Mouse by Feeding a Liquid Diet; Phenotype of the Adult Acetylcholinesterase Deficient Mouse. *Dev. Brain Res.*, 137(1), 43–54.
- Enoka, R.M., ve Stuart, D.G., (1992). Neurobiology of Muscle Fatigue. *J. Appl. Physiol.*, 72(5), 1631–1648.
- Fannon, A.M., ve Colman, D.R., (1996). A Model for Central Synaptic Junctional Complex Formation Based on the Differential Adhesive Specificities of the Cadherins. *Neuron*, 17(3), 423–434.
- Farsad, K., ve De Camilli, P., (2003). Neurotransmission and the Synaptic Vesicle Cycle. *Yale J. Biol. Med.*, 75(5–6), 261–284.
- Farzi, M.A., Sadigh-Eteghad, S., Ebrahimi, K., ve Talebi, M., (2019). Exercise Improves Recognition Memory and Acetylcholinesterase Activity in the Beta Amyloid-Induced Rat Model of Alzheimer’s Disease. *Ann. Neurosci.*, 25(3), 121–125.
- Fatouros, I.G., Chatzinikolaou, A., Douroudos, I.I., Nikolaidis, M.G., Kyparos, A., Margonis, K., Michailidis, Y., Vantarakis, A., Taxildaris, K., Katrabasas, I., Mandalidis, D., Kouretas, D., ve Jamurtas, A.Z., (2010). Time-Course of Changes in Oxidative Stress and Antioxidant Status Responses Following a Soccer Game. *J. Strength Cond. Res.*, 24(12), 3278–3286.
- Faulmann, T.S., (2019). Neuromuscular Junction Endplate Morphology, Acetylcholine Receptor Aggregation and Accessory Protein Co-Localisation During Regeneration of a Skeletal Muscle Crush Injury. *PhD Thesis, Faculty of Science, Stellenbosch University*,
- Feigenson, M.E., ve Barnett, R.J., (1977). Combined Pharmacological and Fine-Structural Studies of Choline O-Acetyltransferase at the Myoneural Junction. *Brain Res*, 119(1), 155–179.
- Feng, Z., ve Ko, C.P., (2008). Schwann Cells Promote Synaptogenesis at the Neuromuscular Junction via Transforming Growth Factor-B1. *J. Neurosci*, 28(39), 9599–9609.
- Fernandez, H.L., ve Donoso, J.A., (1988). Exercise Selectively Increases G4 Ache Activity in Fast-Twitch Muscle. *J. Appl. Physiol.*, 65(5), 2245–2252.
- Fitts, R.H., (1996). Muscle Fatigue: The Cellular Aspects. *Am. J. Sports Med.*, 24, 9–13.
- Fletcher, A., (2011). Action Potential: Generation and Propagation. *Anaesth. Intensive Care Med.*, 12(6), 258–262.
- Ford, M.C., Alexandrova, O., Cossell, L., Stange-Marten, A., Sinclair, J., Kopp-Scheinflug, C., Pecka, M., Attwell, D., ve Grothe, B., (2015). Tuning of Ranvier Node and Internode Properties in Myelinated Axons to Adjust Action Potential Timing. *Nat. Commun.*, 6.
- Fowles, J.R., (2006). Technical Issues in Quantifying Low-Frequency Fatigue in Athletes. *Int. J. Sports Physiol. Perform.*, 1(2), 169–171.
- Froyd, C., Beltrami, F.G., Millet, G.Y., ve Noakes, T.D., (2016). Central Regulation and Neuromuscular

- Fatigue During Exercise of Different Durations. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 48(6), 1024–1032.
- Fujii, T., Mashimo, M., Moriwaki, Y., Misawa, H., Ono, S., Horiguchi, K., ve Kawashima, K., (2017). Expression and Function of the Cholinergic System in Immune Cells. *Front. Immunol.* 8, 1-18.
- Furchgott, R.F., Carvalho, M.H., Khan, M.T., ve Matsunaga, K., (1987). Evidence for Endothelium-Dependent Vasodilation of Resistance Vessels by Acetylcholine. *Blood Vessels*, 24(3), 145–149.
- Gandevia, S.C., (2001). Spinal and Supraspinal Factors in Human Muscle Fatigue. *Physiol. Rev.*, 81(4), 1725–1789.
- Gandevia, S.C., Allen, G.M., Butler, J.E., ve Taylor, J.L., (1996). Supraspinal Factors in Human Muscle Fatigue: Evidence for Suboptimal Output from the Motor Cortex. *J. Physiol.*, 490(2), 529–536.
- Gardiner, P.F., Lapointe, M., ve Gravel, D., (1982). Exercise Effects on Recovery of Muscle Acetylcholinesterase from Reduced Neuromuscular Activity. *Muscle Nerve*, 5(5), 363–368.
- Garrandes, F., Colson, S.S., Pensini, M., Seynnes, O., ve Legros, P., (2007). Neuromuscular Fatigue Profile in Endurance-Trained and Power-Trained Athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 39(1), 149–158.
- Gervásio, O.L., Armson, P.F., ve Phillips, W.D., (2007). Developmental Increase in the Amount of Rapsyn Per Acetylcholine Receptor Promotes Postsynaptic Receptor Packing and Stability. *Dev. Biol.*, 305(1), 262–275.
- Gollnick, P.D., Piehl, K., Karlsson, J., ve Saltin, B., (1975). Glycogen Depletion Patterns in Human Skeletal Muscle Fibers after Varying Types and Intensities of Exercise. *Metab. Adapt. to Prolong. Phys. Exerc.*, 416–421.
- Gonzalez-Freire, M., de Cabo, R., Studenski, S.A., ve Ferrucci, L., (2014). The Neuromuscular Junction: Aging at the Crossroad Between Nerves and Muscle. *Front. Aging Neurosci.*, 6, Issue AUG.
- Goodall, S., Thomas, K., Harper, L.D., Hunter, R., Parker, P., Stevenson, E., West, D., Russell, M., ve Howatson, G., (2017). The Assessment Of Neuromuscular Fatigue During 120 Min Of Simulated Soccer Exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 117(4), 687–697.
- Gorman, R.B., McDonagh, J.C., Hornby, T.G., Reinking, R.M., ve Stuart, D.G., (2005). Measurement and Nature of Firing Rate Adaptation in Turtle Spinal Neurons. *J. Comp. Physiol. A Neuroethol. Sensory, Neural, Behav. Physiol.*, 191(7), 583–603.
- Goyal, R.K., ve Chaudhury, A., (2013). Structure Activity Relationship of Synaptic and Junctional Neurotransmission. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 176(1–2), 11–31.
- Hanon, C., Thépaut-Mathieu, C., Hausswirth, C., ve Le Chevalier, J.M., (1998). Electromyogram as an Indicator of Neuromuscular Fatigue During Incremental Exercise. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 78(4), 315–323.
- Hartzell, H.C., Kuffler, S.W., ve Yoshikami, D., (1976). The Number of Acetylcholine Molecules in a Quantum and The Interaction Between Quanta at the Subsynaptic Membrane of the Skeletal Neuromuscular Synapse. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 40, 175–186.
- Haubrich, D.R., Wang, P.F.L., Clody, D.E., ve Wedeking, P.W., (1975). Increase in Rat Brain Acetylcholine Induced by Choline or Deanol. *Life Sci*, 17(6), 975–980.
- Haubrich, D.R., Wedeking, P.W., ve Wang, P.F.L., (1974). Increase in Tissue Concentration of Acetylcholine in Guinea Pigs in vivo Induced by Administration of Choline. *Life Sci*, 14(5), 921–927.

- Herbert, R.D., ve Gandevia, S.C., (1999). Twitch Interpolation in Human Muscles: Mechanisms and Implications for Measurement of Voluntary Activation. *J. Neurophysiol*, 82(5), 2271–2283.
- Høeg, T.B., Chmiel, K., Warrick, A.E., Taylor, S.L., ve Weiss, R.H., (2020). Ultramarathon Plasma Metabolomics: Phosphatidylcholine Levels Associated with Running Performance. *Sports*, 8(4), 1–9.
- Hubbard, S.R., ve Gnanasambandan, K., (2013). Structure and Activation of Musk, a Receptor Tyrosine Kinase Central to Neuromuscular Junction Formation. *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics*, 1834(10), 2166–2169.
- Hureau, T.J., Olivier, N., Millet, G.Y., Meste, O., ve Blain, G.M., (2014). Exercise Performance is Regulated During Repeated Sprints to Limit the Development of Peripheral Fatigue Beyond a Critical Threshold. *Exp. Physiol.*, 99(7), 951–963.
- Husmann, F., Gube, M., Felser, S., Weippert, M., Mau-Moeller, A., Bruhn, S., ve Behrens, M., (2017). Central Factors Contribute to Knee Extensor Strength Loss after 2000-m Rowing in Elite Male and Female Rowers. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 49(3), 440–449.
- Jahn, R., Hell, J., ve Maycox, P.R., (1990). Synaptic Vesicles: Key Organelles Involved in Neurotransmission. *J. Physiol. (Paris)*, 84(1), 128–133.
- Janeczek, M., Gefen, T., Samimi, M., Kim, G., Weintraub, S., Bigio, E., Rogalski, E., Mesulam, M.M., ve Geula, C., (2018). Variations in Acetylcholinesterase Activity within Human Cortical Pyramidal Neurons Across Age and Cognitive Trajectories. *Cereb. Cortex*, 28(4), 1329–1337.
- Jasmin, B.J., Lee, R.K., ve Rotundo, R.L., (1993). Compartmentalization of Acetylcholinesterase mRNA and Enzyme at the Vertebrate Neuromuscular Junction. *Neuron*, 11(3), 467–477.
- Ji, D., Lape, R., ve Dani, J.A., (2001). Timing and Location of Nicotinic Activity Enhances or Depresses Hippocampal Synaptic Plasticity. *Neuron*, 31(1), 131–141.
- Jin, Y., ve Garner, C.C., (2008). Molecular Mechanisms of Presynaptic Differentiation. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 24, 237–262.
- Johnson, E.B., Hammer, R.E., ve Herz, J., (2005). Abnormal Development of the Apical Ectodermal Ridge and Polysyndactyly in Megf7-Deficient Mice. *Hum. Mol. Genet.*, 14(22), 3523–3538.
- Johnson, K., Edwards, S.C., Van Tongeren, C., ve Bawa, P., (2004). Properties of Human Motor Units After Prolonged Activity at a Constant Firing Rate. *Exp. Brain Res.*, 154(4), 479–487.
- Karabulut, M., Cramer, J.T., Abe, T., Sato, Y., ve Bembem, M.G., (2010). Neuromuscular Fatigue Following Low-Intensity Dynamic Exercise with Externally Applied Vascular Restriction. *J. Electromyogr. Kinesiol.*, 20(3), 440–447.
- Kaufman, M.P., Hayes, S.G., Adreani, C.M., ve Pickar, J.G., (2002). Discharge Properties of Group III and IV Muscle Afferents. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 508, 25–32.
- Kavanagh, J.J., ve Taylor, J.L., (2022). Voluntary Activation of Muscle in Humans: Does Serotonergic Neuromodulation Matter? *J. Physiol*, 600(16), 3657–3670.
- Kim, N., ve Burden, S.J., (2008). MuSK Controls Where Motor Axons Grow and Form Synapses. *Nat. Neurosci.*, 11(1), 19–27.
- Koirala, S., Reddy, L.V., ve Ko, C.P., (2003). Roles of Glial Cells in the Formation, Function, and Maintenance of The Neuromuscular Junction. *J. Neurocytol.*, 32(5–8), 987–1002.
- Koo, T.K., ve Li, M.Y., (2016). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation

Coefficients for Reliability Research. *J. Chiropr. Med.*, 15(2), 155–163.

- Kraemer, W.J., ve Ratamess, N.A., (2004). Fundamentals of Resistance Training: Progression and Exercise Prescription. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 36(4), 674–688.
- Kuhar, M.J., ve Murrin, L.C., (1978). Sodium-Dependent, High Affinity Choline Uptake. *J. Neurochem.*, 30(1), 15–21.
- Kurosawa, M., Okada, K., Sato, A., ve Uchida, S., (1993). Extracellular Release of Acetylcholine, Noradrenaline and Serotonin Increases in the Cerebral Cortex During Walking in Conscious Rats. *Neurosci. Lett.*, 161(1), 73–76.
- Land, B.R., Salpeter, E.E., ve Salpeter, M.M., (1980). Acetylcholine Receptor Site Density Affects the Rising Phase of Miniature Endplate Currents. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 77(6), 3736–3740.
- Lattier, G., Millet, C.Y., Martin, A., ve Martin, V. (2004). Fatigue and Recovery After High-Intensity Exercise Part I: Neuromuscular Fatigue. *Int. J. Sports Med.*, 25(6), 450–456.
- Lepers, R., Maffiuletti, N.A., Rochette, L., Brugniaux, J., ve Millet, G.Y., (2002). Neuromuscular Fatigue During a Long-Duration Cycling Exercise. *J. Appl. Physiol.*, 92(4), 1487–1493.
- Lepore, E., Casola, I., Dobrowolny, G., ve Musarò, A., (2019). Neuromuscular Junction as an Entity of Nerve-Muscle Communication. *Cells*, 8(8).
- Li, J., ve Sinoway, L.I., (2002). ATP Stimulates Chemically Sensitive and Sensitizes Mechanically Sensitive Afferents. *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.*, 283,1-8.
- Light, A.R., Huguen, R.W., Zhang, J., Rainier, J., Liu, Z., ve Lee, J., (2008). Dorsal Root Ganglion Neurons Innervating Skeletal Muscle Respond to Physiological Combinations of Protons, ATP, And Lactate Mediated by ASIC, P2X, and TRPV1. *J. Neurophysiol.*, 100(3), 1184–1201.
- Lin, W., Sanchez, H.B., Deerinck, T., Morris, J.K., Ellisman, M., ve Lee, K.F., (2000). Aberrant Development of Motor Axons and Neuromuscular Synapses in erbB2-Deficient Mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 97(3), 1299–1304.
- MacLaren, D.P., Gibson, H., Parry-Billings, M., ve Edwards, R.H.T., (1989). A Review of Metabolic and Physiological Factors in Fatigue. *Exerc. Sport Sci. Rev.*, 17(1), 29–66.
- Mäestu, J., Cicchella, A., Purge, P., Ruosi, S., Jürimäe, J., ve Jürimäe, T., (2006). Electromyographic and Neuromuscular Fatigue Thresholds as Concepts of Fatigue. *J. Strength Cond. Res.*, 20(4), 824–828.
- Maire, J.C.E., ve Wurtman, R.J., (1985). Effects of Electrical Stimulation and Choline Availability on the Release and Contents of Acetylcholine and Choline in Superfused Slices from Rat Striatum. *J. Physiol. (Paris)*, 80(3), 189–195.
- Marinova, D.M., Dobrev, M.L., Rashev, T.R., Gerasimov, I.K., Nankov, V., ve Trifonov, S.V., (2022). Acetylcholine and its Synthesizing Enzyme Choline Acetyltransferase in the Enteric Nervous System. *J. IMAB - Annu. Proceeding.*, 28(4), 4671–4675.
- Marrero, E., Rossi, S.G., Darr, A., Tsoulfas, P., ve Rotundo, R.L., (2011). Translational Regulation of Acetylcholinesterase by the RNA-Binding Protein Pumilio-2 at the Neuromuscular Synapse. *J. Biol. Chem.*, 286(42), 36492–36499.
- Marshall, P.W.M., Lovell, R., Jeppesen, G.K., Andersen, K., ve Siegler, J.C., (2014). Hamstring Muscle Fatigue and Central Motor Output During a Simulated Soccer Match. *PLoS ONE*, 9(7),1-11.
- Massoulié, J., Pezzementi, L., Bon, S., Krejci, E., ve Vallette, F.M., (1993). Molecular and Cellular

Biology of Cholinesterases. *Prog. Neurobiol.*, 41(1), 31–91.

- McGehee, D.S., Heath, M.J.S., Gelber, S., Devay, P., ve Role, L.W., (1995). Nicotine Enhancement of Fast Excitatory Synaptic Transmission in CNS by Presynaptic Receptors. *Science*, 269(5231), 1692–1696.
- Meeusen, R., Watson, P., Hasegawa, H., Roelands, B., ve Piacentini, M.F., (2006). Central Fatigue: the Serotonin Hypothesis and Beyond. *Sport. Med.*, 36(10), 881–909.
- Mège, R.M., Goudou, D., Giaume, C., Nicolet, M., ve Rieger, F., (1994). Is Intercellular Communication via Gap Junctions Required for Myoblast Fusion? *Cell Commun. Adhes.*, 2(4), 329–343.
- Millet, G.Y., Martin, V., Martin, A., ve Vergès, S., (2011). Electrical Stimulation for Testing Neuromuscular Function: From Sport to Pathology. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 111(10), 2489–2500.
- Milo, R., ve Phillips, R., (2015). Cell Biology by the Numbers. *Cell Biology by the Numbers*. Garland Science, USA.
- Müller, J.S., Jepson, C.D., Laval, S.H., Bushby, K., Straub, V., ve Lochmüller, H., (2010). Dok-7 Promotes Slow Muscle Integrity as Well as Neuromuscular Junction Formation in a Zebrafish Model of Congenital Myasthenic Syndromes. *Hum. Mol. Genet.*, 19(9), 1726–1740.
- Nedleec, M., McCall, A., Carling, C., Legall, F., Berthoin, S., ve Dupont, G., (2012). Recovery in Soccer: Part I-Post-Match Fatigue and Time Course of Recovery. *Sport. Med.*, 42(12), 997–1015.
- Neumann, A.L., (2022). Acetylcholine Mediates Protective Immune Responses Against the Rodent Filarial Nematode *Litomosoides Sigmodontis*. *PhD Thesis, Bonn University*.
- Newsholme, E., (1987). Amino Acids, Brain Neurotransmitters and a Functional Link Between Muscle and Brain that is Important in Sustained Exercise. *Adv. Myochem.*, 55(2), 279–286.
- Nickel, E., ve Potter, L.T., (1973). Ultrastructure of Isolated Membranes of Torpedo Electric Tissue. *Brain Res.*, 57(2), 508–517.
- Nielsen, O., Clausen, T., (2010). The Na⁺/K⁺-Pump Protects Muscle Excitability and Contractility During Exercise. *Exerc. Sport Sci. Rev.*, 28(4), 159–164.
- Noakes, P.G., Phillips, W.D., Hanley, T.A., Sanes, J.R., ve Merlie, J.P., (1993). 43K Protein and Acetylcholine Receptors Colocalize During the Initial Stages of Neuromuscular Synapse Formation in vivo. *Dev. Neurobiol.*, 155(1), 275–280.
- Noordhout, A.M.D., Wang, W., ve Schoenen, J., (1995). Clinical Neurophysiology and Neurotransmitters. *Cephalalgia*, 15(4), 301–309.
- Nybo, L., ve Secher, N.H., (2004). Cerebral Perturbations Provoked by Prolonged Exercise. *Prog. Neurobiol.*, 72(4), 223–261.
- Ohno, K., Engel, A.G., Brengman, J.M., Shen, X.M., Heidenreich, F., Vincent, A., Milone, M., Tan, E., Demitci, M., Walsh, P., Nakano, S., ve Akiguchi, I., (2000). The Spectrum of Mutations Causing End-Plate Acetylcholinesterase Deficiency. *Ann. Neurol.*, 47(2), 162–170.
- Paasuke, M., Ereline, J., ve Gapeyeva, H., (1999). Neuromuscular Fatigue During Repeated Exhaustive Submaximal Static Contractions of Knee Extensor Muscles in Endurance-Trained, Power-Trained and Untrained Men. *Acta Physiol. Scand.*, 166(4), 319–326.
- Parthimos, T., Tsopanakis, C., Angelogianni, P., Schulpis, K.H., Parthimos, N., ve Tsakiris, S., (2007). The Effect of Basketball Training on the Players Erythrocyte Membrane Acetylcholinesterase,

- (Na⁺,K⁺)-ATPase and Mg²⁺-ATPase Activities. *Int. J. Sports Med.*, 28(8), 650–654.
- Patton, B. L., (2003). Basal Lamina and the Organization of Neuromuscular Synapses. *J. Neurocytol.*, 32(5–8), 883–903.
- Pearcey, G.E.P., Bradbury-Squires, D.J., Monks, M., Philpott, D., Power, K.E., ve Button, D.C., (2016). Arm-Cycling Sprints Induce Neuromuscular Fatigue of the Elbow Flexors and Alter Corticospinal Excitability of the Biceps Brachii. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 41(2), 199–209.
- Pearcey, G.E.P., Murphy, J.R., Behm, D.G., Hay, D.C., Power, K.E., ve Button, D.C., (2015). Neuromuscular Fatigue of the Knee Extensors During Repeated Maximal Intensity Intermittent-Sprints on a Cycle Ergometer. *Muscle Nerve*, 51(4), 569–579.
- Penry, J.T., ve Manore, M.M., (2008). Choline: An Important Micronutrient for Maximal Endurance-Exercise Performance? *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.*, 18(2), 191–203.
- Pereda, A.E., (2014). Electrical Synapses and Their Functional Interactions with Chemical Synapses. *Nat. Rev. Neurosci.*, 15(4), 250–263.
- Perrey, S., Racinais, S., Saimouaa, K., ve Girard, O., (2010). Neural and Muscular Adjustments Following Repeated Running Sprints. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 109(6), 1027–1036.
- Peters, A., ve Palay, S.L., (1996). The Morphology of Synapses. *J. Neurocytol.*, 25(1), 687–700.
- Peters, E.J.D., ve Fuglevand, A.J., (1999). Cessation of Human Motor Unit Discharge During Sustained Maximal Voluntary Contraction. *Neurosci. Lett.*, 274(1), 66–70.
- Pethick, J., ve Tallent, J., (2022). The Neuromuscular Fatigue-Induced Loss of Muscle Force Control. *Sports*, 10(11), 1–15.
- Phillips, R., Kondev, J., Theriot, J., ve Garcia, H. G., (2012). Physical Biology of the Cell. *Phys. Biol. Cell*. Garland Science, USA.
- Picciotto, M.R., Caldarone, B.J., King, S.L., ve Zachariou, V., (2000). Nicotinic Receptors in the Brain: Links Between Molecular Biology and Behavior. *Neuropsychopharmacology*, 22(5), 451–465.
- Picciotto, M.R., Higley, M.J., ve Mineur, Y.S., (2012). Acetylcholine as a Neuromodulator: Cholinergic Signaling Shapes Nervous System Function and Behavior. *Neuron*, 76(1), 116–129.
- Piérard, C., Béracochéa, D., Pérès, M., Jouanin, J.C., Liscia, P., Satabin, P., Martin, S., Testylier, G., Guézennec, C.Y., ve Beaumont, M., (2004). Declarative Memory Impairments Following a Military Combat Course: Parallel Neuropsychological and Biochemical Investigations. *Neuropsychobiology*, 49(4), 210–217.
- Place, N., Yamada, T., Bruton, J.D., ve Westerblad, H., (2010). Muscle Fatigue: From Observations in Humans to Underlying Mechanisms Studied in Intact Single Muscle Fibres. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 110(1), 1–15.
- Pope, C., Karanth, S., ve Liu, J., (2005). Pharmacology and Toxicology of Cholinesterase Inhibitors: Uses and Misuses of a Common Mechanism of Action. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 19(3), 433–446.
- Prado, M.A.M., Reis, R.A.M., Prado, V.F., De Mello, M.C., Gomez, M.V., ve De Mello, F.G., (2002). Regulation of Acetylcholine Synthesis and Storage. *Neurochem. Int.*, 41(5), 291–299.
- Punga, A.R., ve Ruegg, M.A., (2012). Signaling and Aging at the Neuromuscular Synapse: Lessons Learnt from Neuromuscular Diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 12(3), 340–346.

- Rada, P., Colasante, C., Skirzewski, M., Hernandez, L., ve Hoebel, B., (2006). Behavioral Depression in the Swim Test Causes a Biphasic, Long-Lasting Change in Accumbens Acetylcholine Release, with Partial Compensation by Acetylcholinesterase and Muscarinic-1 Receptors. *Neuroscience*, 141(1), 67–76.
- Raferty, M.A., Vandlen, R., Michaelson, D., Bode, J., Moody, T., Chao, Y., Reed, K., Deutsch, J., ve Duguid, J., (1974). The Biochemistry of an Acetylcholine Receptor. *J. Supramol. Cell. Biochem.*, 2(5–6), 582–592.
- Raiteri, M., Leardi, R., ve Marchi, M., (1984). Heterogeneity of Presynaptic Muscarinic Receptors Regulating Neurotransmitter Release in the Rat Brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 228(1), 209–214.
- Ramarao, M.K., Bianchetta, M.J., Lanken, J., ve Cohen, J.B., (2001). Role of Rapsyn Tetratricopeptide Repeat and Coiled-Coil Domains in Self-association and Nicotinic Acetylcholine Receptor Clustering. *J. Biol. Chem.*, 276(10), 7475–7483.
- Rampinini, E., Bosio, A., Ferraresi, I., Petruolo, A., Morelli, A., ve Sassi, A., (2011). Match-Related Fatigue in Soccer Players. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 43(11), 2161–2170.
- Reardon, C., Duncan, G.S., Brüstle, A., Brenner, D., Tusche, M.W., Olofsson, S., Rosas-Ballina, M., Tracey, K.J., & Mak, T.W., (2013). Lymphocyte-Derived ACh Regulates Local Innate but not Adaptive Immunity. *Pnas*, 110(4), 1410–1415.
- Ribrault, C., Sekimoto, K., ve Triller, A., (2011). From the Stochasticity of Molecular Processes to the Variability of Synaptic Transmission. *Nat. Rev. Neurosci.*, 12(7), 375–387.
- Rizalar, F.S., Roosen, D.A., ve Haucke, V., (2021). A Presynaptic Perspective on Transport and Assembly Mechanisms for Synapse Formation. *Neuron*, 109(1), 27–41.
- Rizzoli, S.O., (2014). Synaptic Vesicle Recycling: Steps and Principles. *EMBO J.*, 33(8), 788–822.
- Roelands, B., ve Meeusen, R., (2010). Alterations in Central Fatigue by Pharmacological Manipulations of Neurotransmitters in Normal and High Ambient Temperature. *Sport. Med.*, 40(3), 229–246.
- Rossi, S.G., Vazquez, A.E., ve Rotundo, R.L., (2000). Local Control of Acetylcholinesterase Gene Expression in Multinucleated Skeletal Muscle Fibers: Individual Nuclei Respond to Signals from the Overlying Plasma Membrane. *J. Neurosci.*, 20(3), 919–928.
- Rotundo, R.L., (1988). Biogenesis of Acetylcholinesterase Molecular Forms in Muscle. Evidence for a Rapidly Turning Over, Catalytically Inactive Precursor Pool. *J. Biol. Chem.*, 263(36), 19398–19406.
- Rotundo, R.L., (2017). Biogenesis, Assembly and Trafficking of Acetylcholinesterase. *J. Neurochem.*, 142, 52–58.
- Rubinstein, S., ve Kamen, G., (2005). Decreases in Motor Unit Firing Rate During Sustained Maximal-Effort Contractions in Young and Older Adults. *J. Electromyogr. Kinesiol.*, 15(6), 536–543.
- Rudolf, R., Khan, M.M., ve Witzemann, V., (2019). Motor Endplate—Anatomical, Functional, and Molecular Concepts in the Historical Perspective. *Cells*, 8(5).
- Saitoh, T., Oswald, R., Wennogle, L.P., ve Changeux, J.P., (1980). Conditions for the Selective Labelling of the 66 000 Dalton Chain of the Acetylcholine Receptor by the Covalent Non-Competitive Blocker 5-azido-[3H]trimethisoquin. *FEBS Lett.*, 116(1), 30–36.
- Saladin, K., (2010). Integration and Control. *Anatomy and Physiology: The Unity of Form and Function*. The McGraw–Hill Companies, 457, USA.

- Sanes, J.R., ve Chiu, A.Y., (1983). The Basal Lamina of the Neuromuscular Junction. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 48(2), 667–678.
- Sanes, J.R., ve Zipursky, S.L., (2020). Synaptic Specificity, Recognition Molecules, and Assembly of Neural Circuits. *Cell*, 181(3), 536–556.
- Sawczuk, A., Powers, R.K., ve Binder, M.D., (1997). Contribution of Outward Currents to Spike-Frequency Adaptation in Hypoglossal Motoneurons of the Rat. *J. Neurophysiol.*, 78(5), 2246–2253.
- Schäfer, L.U., (2019). Neurophysiological Responses to Fatiguing Exercise above Critical Power in Healthy Humans. *PhD Thesis. The University of Brighton*, England
- Scheiffele, P., Fan, J., Choih, J., Fetter, R., ve Serafini, T., (2000). Neuroligin Expressed in Nonneuronal Cells Triggers Presynaptic Development in Contacting Axons. *Cell*, 101(6), 657–669.
- Schiaffino, S., ve Reggiani, C., (1996). Molecular Diversity of Myofibrillar Proteins: Gene Regulation and Functional Significance. *Physiol. Rev.*, 76(2), 371–423.
- Seene, T., Umnova, M., ve Kaasik, P., (2017). NMJ Among Different Fiber Types and Endurance Exercise Training Morphological Peculiarities of Neuromuscular Junctions Among Different Fiber Types: Effect of Exercise. *Eur. J. Transl. Myol.*, 27(3), 139–146.
- Shen, J.X., ve Yakel, J.L., (2009). Nicotinic Acetylcholine Receptor-Mediated Calcium Signaling in the Nervous System. *Acta Pharmacol. Sin.*, 30(6), 673–680.
- Shier, D., Butler, J., ve Lewis, R., (2012). Integration and Control. *Hole's Essentials of Human Anatomy and Physiology*, 11th ed. USA, McGraw-Hill, 457, USA.
- Sidhu, S.K., Weavil, J.C., Venturelli, M., Garten, R.S., Rossman, M.J., Richardson, R.S., Gmelch, B. S., Morgan, D.E., ve Amann, M., (2014). Spinal μ -Opioid Receptor-Sensitive Lower Limb Muscle Afferents Determine Corticospinal Responsiveness and Promote Central Fatigue in Upper Limb Muscle. *J. Physiol.*, 592(22), 5011–5024.
- Simon-Chazottes, D., Tutois, S., Kuehn, M., Evans, M., Bourgade, F., Cook, S., Davisson, M.T., ve Guénet, J.L., (2006). Mutations in the Gene Encoding the Low-Density Lipoprotein Receptor LRP4 Cause Abnormal Limb Development in the Mouse. *Genomics*, 87(5), 673–677.
- Singh, A., Coll, R., Hyde, D.E., Becker, W.J., ve Deuster, P.A., (2002). Choline Ingestion Does not Modify Physical or Cognitive Performance. *Mil. Med.*, 167(12), 1020–1025.
- Smith, C.P., ve Carroll, P.T., (1980). A Comparison of Solubilized and Membrane Bound Forms of Choline-O-Acetyltransferase (EC 2.3.1.6) in Mouse Brain Nerve Endings. *Brain Res.*, 185(2), 363–371.
- Soreq, H., ve Seidman, S., (2001). Acetylcholinesterase — New Roles for an Old Actor. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2(4), 294–302.
- Sparkes, W.J., (2022). The Physiological and Perceptual Responses to Concurrent Training in Soccer Players. *PhD Thesis, Swansea University*.
- Spector, S.A., Jackman, M.R., Sabounjian, L.A., Sakkas, C., Landers, D.M., ve Willis, W.T., (1995). Effect of Choline Supplementation on Fatigue in Trained Cyclists. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 27(5), 668–673.
- Spielmann, J.M., Laouris, Y., Nordstrom, M.A., Robinson, G.A., Reinking, R.M., ve Stuart, D.G., (1993). Adaptation of Cat Motoneurons to Sustained and Intermittent Extracellular Activation. *J. Physiol.*, 464(1), 75–120.

- St Clair Gibson, A., Lambert, M.I., ve Noakes, T.D., (2001). Neural Control of Force Output During Maximal and Submaximal Exercise. *Sport. Med.*, 31(9), 637–650.
- Stanković, M., Gušić, M., Nikolić, S., Barišić, V., Krakanić, I., Sporiš, G., Mikulić, I., ve Trajković, N., (2021). 30–15 Intermittent Fitness Test: A Systematic Review of Studies, Examining the VO₂max Estimation and Training Programming. *Appl. Sci.*, 11(24), 1-12.
- Strochlic, L., Cartaud, A., ve Cartaud, J., (2005). The Synaptic Muscle-Specific Kinase (Musk) Complex: New Partners, New Functions. *BioEssays*, 27(11), 1129–1135.
- Strojnik, V., ve Komi, P.V., (2000). Fatigue After Submaximal Intensive Stretch-Shortening Cycle Exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 32(7), 1314–1319.
- Strom, T.B., Deisseroth, A., Morganroth, J., Carpenter, C.B., ve Merrill, J.P., (1972). Alteration of the Cytotoxic Action of Sensitized Lymphocytes by Cholinergic Agents and Activators of Adenylate Cyclase. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 69(10), 2995–2999.
- Südhof, T.C., (2000). The Synaptic Vesicle Cycle Revisited. *Neuron*, 28(2), 317–320.
- Südhof, T.C., (2017). Molecular Neuroscience in the 21st Century: A Personal Perspective. *Neuron*, 96(3), 536–541.
- Tabachnick, B.G., ve Fidell, L.S., (2013). *Using Multivariate Statistics* (7th ed.). Pearson Education, 815, New York, USA.
- Takamori, S., Holt, M., Stenius, K., Lemke, E.A., Grønborg, M., Riedel, D., Urlaub, H., Schenck, S., Brügger, B., Ringler, P., Müller, S.A., Rammner, B., Gräter, F., Hub, J.S., De Groot, B.L., Mieskes, G., Moriyama, Y., Klingauf, J., Grubmüller, H., Jahn, R., (2006). Molecular Anatomy of a Trafficking Organelle. *Cell*, 127(4), 831–846.
- Tang, A.H., Chen, H., Li, T.P., Metzbower, S.R., MacGillavry, H.D., ve Blanpied, T.A., (2016). A Trans-Synaptic Nanocolumn Aligns Neurotransmitter Release to Receptors. *Nature*, 536, 210–214.
- Taylor, J.L., Amann, M., Duchateau, J., Meeusen, R., ve Rice, C.L., (2016). Neural Contributions to Muscle Fatigue: From the Brain to the Muscle and Back Again. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 48(11), 2294–2306.
- Taylor, J.L., ve Gandevia, S.C., (2008). A Comparison of Central Aspects of Fatigue in Submaximal and Maximal Voluntary Contractions. *J. Appl. Physiol.*, 104(2), 542–550.
- Taylor, J.L., Todd, G., ve Gandevia, S.C., (2006). Evidence for a Supraspinal Contribution to Human Muscle Fatigue. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 33(4), 400–405.
- Thomas, K., Dent, J., Howatson, G., ve Goodall, S., (2017). Etiology and Recovery of Neuromuscular Fatigue after Simulated Soccer Match Play. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 49(5), 955–964.
- Thomsen, M., Sørensen, G., ve Dencker, D., (2018). Physiological Roles of CNS Muscarinic Receptors Gained from Knockout Mice. *Neuropharmacology*, 136, 411–420.
- Todd, G., Taylor, J.L., ve Gandevia, S.C., (2016). Measurement of Voluntary Activation Based on Transcranial Magnetic Stimulation Over the Motor Cortex. *J. Appl. Physiol.*, 121(3), 678–686.
- Tomazin, K., Sarabon, N., ve Strojnik, V., (2008). Myoelectric Alterations After Voluntary Induced High- and Low-Frequency Fatigue. *J. Sci. Med. Sport*, 7(2), 242–248.
- Tortora, G.J., ve Derrickson, B., (2012). Nervous Tissue. *Principles of Anatomy & Physiology*, 13th ed, John Wiley & Sons, Inc, 1181, New Jersey, USA.

- Tuček, S., Doležal, V., ve Ričny, J., (1984). Regulation of Acetylcholine Synthesis in Presynaptic Endings of Cholinergic CNS Neurons. *Neurophysiology*, 16(5), 453–460.
- Ulus, I.H., Wurtman, R.J., Mauron, C., ve Blusztajn, J.K., (1989). Choline Increases Acetylcholine Release and Protects Against the Stimulation-Induced Decrease in Phosphatide Levels within Membranes of Rat Corpus Striatum. *Brain Res.*, 484(1–2), 217–227.
- Ungar, D., ve Hughson, F.M., (2003). SNARE Protein Structure and Function. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 19, 493–517.
- Valenzuela, C.F., Puglia, M.P., ve Zucca, S., (2011). Update on Brain Pathology Focus on : Neurotransmitter Systems. *Alcohol Res. Health*, 34(1), 106–120.
- Verges, S., Maffiuletti, N.A., Kerherve, H., Decorte, N., Wuyam, B., ve Millet, G.Y., (2009). Comparison of Electrical and Magnetic Stimulations to Assess Quadriceps Muscle Function. *J. Appl. Physiol.*, 106(2), 701–710.
- Vignaud, A., Fougerousse, F., Mouisel, E., Guerchet, N., Hourde, C., Bacou, F., Butler-Browne, G. S., Chatonnet, A., ve Ferry, A., (2008). Genetic Inactivation of Acetylcholinesterase Causes Functional and Structural Impairment of Mouse Soleus Muscles. *Cell and Tissue Res.*, 333(2), 289–296.
- von Allwörden, H.N., Horn, S., Kahl, J., ve Feldheim, W., (1993). The Influence of Lecithin on Plasma Choline Concentrations in Triathletes and Adolescent Runners During Exercise. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 67(1), 87–91.
- Walker, S., Davis, L., Avela, J., ve Häkkinen, K., (2012). Neuromuscular Fatigue During Dynamic Maximal Strength and Hypertrophic Resistance Loadings. *J. Electromyogr. Kinesiol.*, 22(3), 356–362.
- Walton, D.M., Kuchinad, R.A., Ivanova, T.D., ve Garland, S.J., (2002). Reflex Inhibition During Muscle Fatigue in Endurance-Trained and Sedentary Individuals. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 87(4–5), 462–468.
- Wang, F., Gerzanich, V., Wellst, G.B., Anand, R., Peng, X., Keyser, K., ve Lindstrom, J., (1996). Assembly of Human Neuronal Nicotinic Receptor $\alpha 5$ Subunits with $\alpha 3$, $\beta 2$, and $\beta 4$ Subunits. *J. Biol. Chem.*, 271(30), 17656–17665.
- Warber, J.P., Patton, J.F., Tharion, W.J., Zeisel, S.H., Mello, R.P., Kemnitz, C.P., ve Lieberman, H.R., (2000). The Effects of Choline Supplementation on Physical Performance. *Int. J. Sport Nutr.*, 10(2), 170–181.
- Webster, R., (2001). Neurotransmitter Systems and Function: Overview, Section A. *Neurotransmitters, Drugs and Brain Function*, R. Webster (Ed). John Wiley and Sons, 1–32.
- Wen, G., Hui, W., Dan, C., Xiao-Qiong, W., Jian-Bin, T., Chang-Qi, L., De-Liang, L., Wei-Jun, C., Zhi-Yuan, L., ve Xue-Gang, L., (2009). The Effects of Exercise-Induced Fatigue on Acetylcholinesterase Expression and Activity at Rat Neuromuscular Junctions. *Acta Histochem. Cytochem.*, 42, 137–142.
- Wess, J., (2003). Novel Insights into Muscarinic Acetylcholine Receptor Function Using Gene Targeting Technology. *Trends Pharmacol. Sci.*, 24(8), 414–420.
- Wess, J., (2004). Muscarinic Acetylcholine Receptor Knockout Mice: Novel Phenotypes and Clinical Implications. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 44, 423–450.
- Wonnacott, S., (1997). Presynaptic Nicotinic ACh Receptors. *Trends Neurosci.*, 20(2), 92–98.

- Wood, S.J., ve Slater, C.R., (2001). Safety Factor at the Neuromuscular Junction. *Prog. Neurobiol.*, 64(4), 393–429.
- Woodin, M.A., Ganguly, K., ve Poo, M.M., (2003). Coincident Pre-and Postsynaptic Activity Modifies GABAergic Synapses by Postsynaptic Changes in Cl Transporter Activity. *Neuron*, 39, 807-820.
- Wurtman, R.J., Growdon, J.H., ve Hirsch, M.J., (1977). Lecithin Consumption Raises Serum Free Choline Levels. *Lancet*, 310(8028), 68–69.
- Yamagata, Y., (2003). New Aspects of Neurotransmitter Release and Exocytosis: Dynamic and Differential Regulation of Synapsin I Phosphorylation by Acute Neuronal Excitation in vivo. *J. Pharmacol. Sci.*, 93(1), 22–29.
- Zeisel, S.H., Growdon, J.H., Wurtman, R.J., Magil, S.G., ve Logue, M., (1980). Normal Plasma Choline Responses to Ingested Lecithin. *Neurology*, 30(11), 1226–1229.
- Zhang, B.G.X., (2017). Constructing a Neuromuscular-Prosthetic Interface and Actuator System for Limb Reconstruction . *PhD Thesis. Department of Surgery, Department of Orthopaedics and Centre for Clinical Neuroscience and Neurological Research*, Melbourne University.
- Zhang, B., Luo, S., Wang, Q., Suzuki, T., Xiong, W.C., ve Mei, L., (2008). LRP4 Serves as a Coreceptor of Agrin. *Neuron*, 60(2), 285–297.
- Zimmer, K.R., Lencina, C.L., Zimmer, A.R., ve Thiesena, F.V., (2012). Influence of Physical Exercise and Gender on Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Activity in Human Blood Samples. *Int. J. Environ. Health Res.*, 22(3), 279–286.

7. EKLER

EK A: Etik kurul kararı

T.C
KARAMANOĞLU MEHMETBEY ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI
(2022-KAEK-154)

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Numarası
20.06.2023	06	17

Karar No 06-2023/17: Etik Kurul Prof. Dr. Ahmet ASLAN başkanlığında toplandı.

ÇALIŞMA: Doç. Dr. Recep SOSLU'nun "Nöromusküler yorgunluğun sinaptik iletide rol alan asetilkolin üzerine etkisi" isimli çalışması

Raportörler Prof. Dr. Hilal ECESoy ve Dr. Öğr. Üyesi Sülbiye KARABURGU

Yardımcı Çalışmacı İsmail Can ÇUVALCIOĞLU

Yapılan toplantı sonucunda yukarıda yazılı klinik araştırmanın **bütün yasal izin ve sorumlulukları çalışmacıya ait olmak üzere etik olarak uygun olduğuna** oybirliği ile karar verilmiştir.

EK B: Gönüllü bilgilendirme olur formu

T. C.

KARAMANOĞLU MEHMETBEY ÜNİVERSİTESİ

SPOR BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

YEREL BİLİMSEL TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu

Araştırmanın Konusu : “Nöromusküler Yorgunluğun Sinir İletide Rol Alan Asetilkolin Üzerine Etkisi”

Araştırmanın Amacı : Kas kasılmasında önemli rolü olan Asetilkolinin nöromusküler yorgunluk oluşturulan sporculardaki akut etkisinin belirlenmesi

Araştırmaya Katılma Süresi : 3 gün

Araştırmaya Katılacak Yaklaşık Gönüllü Sayısı: 18

Sayın Gönüllü;

‘.....
.....
.....
.....

Sizin çocuğunuzun/velisi olduğunuz hastamızın verilerini bu çalışmada kullanmak isteriz, çalışmada isimler kesinlikle kullanılmayacak, verileri gizli tutulacaktır.

Çalışmaya gönüllü olmanız durumunda size herhangi bir ücret ödenmeyecek veya sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.

Çalışmaya katılmak istememeniz durumunda veya çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan çıkmak istemeniz halinde durumunuzda bir değişiklik olmayacaktır.

Sağlayacağınız katkı için teşekkür ederim.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
Bilgi Verebilecek Kişi:	İmza
VELİ, VASİ VEYA VEKİL (18 yaşından küçük olanlar için)	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
Yakınlığı:	İmza:
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı: Recep SOSLU	Telefon : ()
Adresi: Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi	Faks : (0)
	İmza

GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKINININ BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ:

Adı Soyadı:

Telefon : (0)

Adresi:

Faks : (0)

İmza

TANIK:

Adı Soyadı:

Telefon : (0)

Görevi

Faks : (0)

Adresi:

8. ÖZGEÇMİŞ

İsmail Can ÇUVALCIOĞLU, lisans eğitimini Erzurum Atatürk Üniversitesi Antrenörlük Eğitimi Bölümünde, yüksek lisansını Bartın Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Eğitimi Bölümünde tamamladı. Çeşitli uluslararası ve ulusal dergilerde yayımlarla akademik faaliyetlerini sürdürmekte. Trabzonspor ve Ted Ankara Kolejliler kulüplerinde a takım ve altyapı seviyelerinde yaklaşık 16 yıldır basketbol antrenörlüğü yapmaktadır.

