

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



DENEYSEL SPİNAL KORD YARALANMA MODELİNDE
İRİSİN HORMONUNUN ELEKTROFİZYOLOJİK
DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BUSENUR YAŞAR

2025

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DENEYSEL SPİNAL KORD YARALANMA MODELİNDE İRİSİN
HORMONUNUN ELEKTROFİZYYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Tez Yazarı
Busenur YAŞAR

Danışman
Doç.Dr. Zübeyde ERCAN

TEMMUZ, 2025
ELAZIĞ

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY SAYFASI

DENEYSEL SPİNAL KORD YARALANMA MODELİNDE İRİSİN
HORMONUNUN ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Tez Yazarı: BUSENUR YAŞAR

Program/ Anabilim Dalı: Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zübeyde ERCAN

Tez İlk Teslim Tarihi: 19/06/2025

Tez Savunma Tarihi:25/07/2025

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan	Prof. Dr. Sinan CANPOLAT	_____
Üye	Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU	_____
Üye	Doç. Dr. Zübeyde ERCAN	_____

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun/...../20..... tarihli toplantısında tescillenmiştir.

Prof. Dr. Mustafa İSSİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

BUSENUR YAŞAR

18/06/2025

İTHAF

“BİRİCİK SEVGİLİ AİLEME...”

“Yüzyılın Beyin Cerrahı Prof. Dr. M. Gazi Yaşargil’e Saygı ve Minnetle...”

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimimde danışmanlığımı üstlenen, konu seçimimden çalışmamı yürütmeme dek bilimsel ve akademik tecrübesiyle bana yol gösteren danışman hocam Sayın Doç. Dr. Zübeyde ERCAN'a;

Lisansüstü eğitimimde hem bilgi birikimini hem manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bütün zorlu zamanlarımda yanımda olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Abdullah YAŞAR'a;

Lisansüstü eğitimim boyunca, bilgi ve engin tecrübeleriyle bilimsel bakış açımın gelişmesinde önemli rol oynayan, her konuda desteğini ve yardımını esirgemeyen, onlarla birlikte olmaktan onur duyduğum ve bir ayrıcalık olarak gördüğüm değerleri hocalarım Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sinan CANPOLAT'a, Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Emine KAÇAR'a, Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mete ÖZCAN'a, Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. İhsan SERHATLIOĞLU'na;

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Fizyoloji ve Biyofizik Anabilim Dalı'ndaki bölüm asistanları ve tüm çalışma arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen aileme;
Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesinde 1001- Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı ile 221S430 numaralı proje kapsamında verdiği desteklerden ötürü TÜBİTAK'a ve proje ekibine teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN	iv
İTHAF	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. ÖZET	xii
2. ABSTRACT	xiv
3. GİRİŞ	1
3.1. Spinal Kord Anatomisi	1
3.1.1. Sinir İletimi.....	1
3.1.2. Spinal Sinirler	2
3.1.3. Segmental Organizasyon.....	3
3.1.4. Beyaz Madde ve Gri Madde.....	4
3.1.4.1. Gri Madde	4
3.1.4.2. Beyaz Madde	6
3.1.5. Spinal Kordun Fizyolojisi	7
3.1.6. Motor Yollar (İnen Yollar).....	7
3.1.7. Duyusal Yollar (Çıkan Yollar)	8
3.1.8. Refleks Yolları.....	9
3.1.9. Spinal Kordun Kan Dolaşımı ve Korunması.....	9
3.1.10. Spinal Kordun Klinik Önemi.....	10
3.2. Spinal Kord Yaralanması	10
3.2.1. Tarihçe.....	10
3.2.2. Epidemiyoloji	11
3.2.3. Etyoloji	12
3.2.4. Patofizyoloji.....	13
3.3. Spinal Kord Yaralanma Mekanizması	15
3.3.1. Travmatik Hasar Mekanizmaları	15
3.3.1.1. Birincil (Primer) Hasar	15

3.3.1.2. İkincil (Sekonder) Hasar.....	16
3.4. Spinal Kord Yaralanmalarında Klinik Bulgular.....	18
3.4.1. Motor Fonksiyon Kaybı	18
3.4.2. Duyusal Fonksiyon Kaybı.....	19
3.4.3. Refleks Değişiklikleri.....	20
3.4.4. Elektrofizyolojik Değişiklikler	21
3.5. Spinal Kord Yaralanmalarında Tanı Yöntemleri	22
3.5.1. Fiziksel ve Nörolojik Muayene	23
3.5.2. Görüntüleme Yöntemleri.....	24
3.5.3. Elektrofizyolojik Testler	25
3.6. Spinal Kord Yaralanması Sonrası Tedavi	27
3.6.1. Acil Stabilizasyon ve İlk Girişim.....	28
3.6.2. Kortikosteroid Kullanımı	28
3.6.3. Cerrahi Girişim	29
3.6.4. Medikal Sağaltım.....	30
3.6.5. Rehabilitasyon, Fizyoterapi ve Destekleyici Bakım	31
3.6.6. Spinal Kord Yaralanması Tedavisinde Egzersizin Rolü	32
3.6.7. Spinal Kord Yaralanmalarında Deneysel Tedavi Yaklaşımları	34
3.7. İrisin Hormonu	36
3.7.1. Tarihçesi ve İsimlendirme	36
3.7.2. Biyokimyasal Yapısı ve Etkileri	36
3.7.3. İrisin Reseptörü.....	38
3.7.4. Dokulardaki Lokalizasyonu.....	39
3.7.5. Sentezi ve Salgılanması.....	40
3.7.6. Etki Mekanizması	41
3.7.7. Kandaki Seviyesi ve Ölçüm Yöntemleri.....	42
3.7.8. Egzersiz ile İlişkisi.....	43
3.7.9. Merkezi Sinir Sistemi ile İlişkisi	46
3.8. İrisin Hormonunun Spinal Kord Yaralanması Üzerine Etkileri.....	47
3.8.1. Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri	48
3.8.2. Sinir İletimi ve Nörolojik Fonksiyonlara Etkisi	49
3.8.3. Motor ve Duyusal Bozukluklardaki Rolü	50
3.8.4. Elektrofizyolojik Değişiklikler Üzerindeki Etkisi	51

4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
4.1. Deney Hayvanları	53
4.1.1. Deney Grupları	53
4.2. İrisin Hazırlanması.....	54
4.2.1. İntraperitoneal İrisin Uygulanması	55
4.3. Deneysel Tasarım	55
4.3.1. Spinal Kord Hasar Modeli.....	55
4.4. Elektrofizyolojik Analizler.....	57
4.4.1. Elektrofizyolojik Hoffmann Refleksi (H-refleksi)	57
4.4.2. Motor (MUP) ve Duyusal Uyarılmış Potansiyeller (SUP).....	59
4.5. Deneyin Sonlandırılması.....	60
4.6. İstatistiksel Analiz	60
5. BULGULAR.....	62
5.1. Elektrofizyolojik Analizler.....	62
5.1.1. Elektrofizyolojik Hoffmann Refleksi (H-refleksi)	62
5.1.2. Motor (MUP) ve Duyusal Uyarılmış Potansiyeller (SUP).....	63
6. TARTIŞMA	66
6.1. Spinal Kord Yaralanmasının Elektrofizyolojik Sonuçları	66
6.2. İrisin Uygulamasının Motor ve Duyusal İletim Üzerindeki Etkisi	67
7. KAYNAKLAR.....	71
8. ÖZGEÇMİŞ.....	82

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Omurilik enine kesitte ön kök, arka kök ve spinal sinir yapısı	2
Şekil 2.	Spinal kordun segmental organizasyonu ve sinir kökleri	3
Şekil 3.	Medulla spinalis gri cevherde laminaların yerleşimi	5
Şekil 4.	Spinal kordun horizontal (enine) kesitinde gri ve beyaz madde.....	6
Şekil 5.	(a) Medulla spinalis beyaz cevherde inen ve çıkan yollar, (b). Medulla spinaliste fasikülüs grasilis ve küneatus, lateral kortikospinal ve spinotalamik traktusta segmentlerin anatomik olarak yerleşimi.	8
Şekil 6.	Spinal Kord Hasarının Fیزیopatolojisi	14
Şekil 7.	EMG cihazının basitleştirilmiş diyagramı	27
Şekil 8.	İrisin hormonunun amino asit dizilimi	38
Şekil 9.	FNDC5 molekülünün proteolitik parçalanmasıyla irisinin oluşumu	38
Şekil 10.	İrisinin kristal yapısı	39
Şekil 11.	İrisin sentezi ve salımı için önerilen mekanizma	41
Şekil 12.	Egzersiz ile indüklenen PGC1 α ve irisinin yağ dokusu üzerine olan etkileri	46
Şekil 13.	Yaşargil klipsi ile medulla spinalisin sıkıştırılarak yaralanma oluşturulması.....	57
Şekil 14.	Kayıt altındaki iğne elektrot	58
Şekil 15.	Sıçan üzerinde elektrot yerleşimi (a, b) ve Elektronöromiyografi cihazıyla elektrofizyolojik kayıtların alınması (c, d)	60
Şekil 16.	Spinal kord kompresyon modelinde duyu, motor potansiyelleri ve H-refleksinin şematik gösterimi	65

KISALTMALAR LİSTESİ

ABC	: Havayolu, Solunum ve Dolaşım
AMPK	: Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
CSF	: Serebrospinal Sıvı
ELISA	: Enzim Bağlı İmmüno-sorbent Analiz
EMG	: Elektromiyografi
FES	: Fonksiyonel Elektrik Stimülasyonu
FNDC5	: Fibronectin Tip III Domain İçeren 5(protein)
FÜDAM	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi
HIIT	: Yüksek Yoğunluklu İnterval Antrenman
H-refleksi	: Hoffmann Refleksi
ISNCSCI	: Uluslararası Spinal Kord Yaralanması Nörolojik Sınıflandırma Standartları
MSC	: Mezenkimal Kök Hücreler
MUP	: Motor Uyarılmış Potansiyeller
NASCIS	: Ulusal Akut Spinal Kord Yaralanması Çalışması
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa-B
Nrf2/HO-1	: Nükleer Faktör Eritroid 2-İlişkili Faktör 2 / Hem Oksijenaz-1
PGC1-α	: Peroksizom Proliferatörle Aktive Olan Reseptör Gama Koaktivatörü 1-alfa
p38 MAPK	: p38 Mitojenle Aktive Olan Protein Kinazı
SD	: Spraque Dawley
SUP	: Duyusal Uyarılmış Potansiyel
UCP1	:Termojenin (Ayrıştırıcı Protein 1)

1. ÖZET

DENEYSEL SPİNAL KORD YARALANMA MODELİNDE İRİSİN HORMONUNUN ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Spinal kord yaralanmaları (SKY), dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen ve yaşam kalitesini ciddi şekilde düşüren önemli bir sağlık sorunudur. SKY'nin patofizyolojisi, travma sonucu oluşan birincil hasarın yanı sıra zamanla gelişen ikincil hasar süreçlerini içerir. Sinir dokusunun sınırlı yenilenme kapasitesi nedeniyle, ikincil hasar sürecinde oluşan fonksiyonel kayıpların geri döndürülmesi oldukça güçtür. Bu nedenle, yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Son yıllarda egzersizin hem merkezi sinir sistemi hem de iskelet kasları üzerinde olumlu etkiler yaratarak nöral fonksiyonları desteklediği gösterilmiştir. Egzersiz sırasında salgılanan irisin adlı miyokinin, enerji metabolizmasını düzenlemesinin yanı sıra, sinir sistemi üzerinde de nöroprotektif etkiler gösterebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, irisin hormonunun spinal kord hasarı sonrası motor fonksiyon ve sinir iletimi üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Araştırma kapsamında Sprague Dawley türü erkek sıçanlar dört gruba ayrılmış; kontrol, sham, SKY+deiyonize su ve SKY+irisin grupları oluşturulmuştur. SKY modeli, T9-T10 seviyesinde klips kompresyonu ile indüklenmiş ve irisinin etkisi altı hafta boyunca intraperitoneal enjeksiyonlarla incelenmiştir. Deney sonunda, Hoffmann refleksi (H-refleksi), motor uyarılmış potansiyeller (MUP) ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SUP) olmak üzere temel elektrofizyolojik ölçümler yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda, verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular, SKY sonrası motor ve duyu potansiyellerinde belirgin azalma olduğunu; ancak irisin uygulamasının bu kayıpları kısmen telafi ettiğini ortaya koymuştur. Özellikle motor ve duyu amplitüdlerinde belirgin azalma, latanslarında ise belirgin uzama gözlenmiş ($p<0.05$), H-refleksi açısından ise gruplar arasında belirgin fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu sonuçlar, irisin hormonunun sinir iletimini destekleyici etkileri olduğunu ve tedaviye katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, irisin hormonunun spinal kord yaralanmalarının tedavisinde tamamlayıcı bir biyolojik ajan olarak umut vadeden bir potansiyele sahip olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Spinal kord yaralanması, İrisin, Motor Uyarılmış Potansiyeller, Duyusal Uyarılmış Potansiyeller, H-Refleksi.

2. ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF IRISIN HORMONE ON ELECTROPHYSIOLOGICAL CHANGES IN EXPERIMENTAL SPINAL CORD INJURY MODEL

Spinal cord injury (SCI) is a significant health problem affecting millions of people worldwide, significantly reducing their quality of life. The pathophysiology of SCI includes both the primary injury resulting from trauma and secondary injury processes that develop over time. Due to the limited regenerative capacity of nerve tissue, reversing functional losses resulting from the secondary injury process is extremely difficult. Therefore, developing new treatment approaches is of paramount importance.

In recent years, exercise has been shown to support neural functions by having positive effects on both the central nervous system and skeletal muscles. It is thought that the myokine irisin, released during exercise, may regulate energy metabolism and also exert neuroprotective effects on the nervous system. This study investigated the effects of irisin on motor function and nerve conduction after spinal cord injury.

In the study, male Sprague Dawley rats were divided into four groups: control, sham, SCI + deionized water, and SCI + irisin. The SCI model was induced with clip compression at the T9-T10 level, and the effects of irisin were investigated with intraperitoneal injections over six weeks. At the end of the experiment, basic electrophysiological measurements were made, including the Hoffmann reflex (H-reflex), motor evoked potentials (MEP), and somatosensory evoked potentials (SEP). In intergroup comparisons, the data were assessed for normal distribution. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

The findings revealed a significant decrease in motor and sensory potentials after SCI, but irisin administration partially compensated for these losses. In particular, a significant decrease in motor and sensory amplitudes and a significant prolongation of latencies were observed ($p<0.05$), while no significant difference was found between the groups in terms of the H-reflex ($p>0.05$). These results suggest that irisin hormone has neurotransmitter-supporting effects and may contribute to treatment.

In conclusion, it can be said that irisin hormone has a promising potential as a complementary biological agent in the treatment of spinal cord injuries.

Keywords: Spinal cord injury, irisin, Motor Evoked Potentials, Sensory Evoked Potentials, H-Reflex.

3. GİRİŞ

3.1. Spinal Kord Anatomisi

Spinal kord, merkezi sinir sisteminin temel bir parçasıdır. Beyin sapının kaudal ucundan başlayarak lomber seviyelere kadar omurga kanalı içinde uzanır (Standring, 2016). Bu silindirik yapı, beyin ile vücudun geri kalanı arasındaki hayati bilgi akışını sağlar ve refleks aktivitelerini kontrol eder (Purves ve ark., 2018). Spinal kord, hem motor ve duyuşal sinyallerin iletimini üstlenir hem de otonomik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Guyton ve Hall, 2016).

Spinal kordun üzerinde serebrospinal sıvı (CSF) ile dolu meninks katmanları bulunur. Bu katmanlar, sinirsel iletimin sürekliliğini sağlarken aynı zamanda spinal kordu mekanik travmalara karşı korur (Şekil 1) (Patestas ve Gartner, 2016).

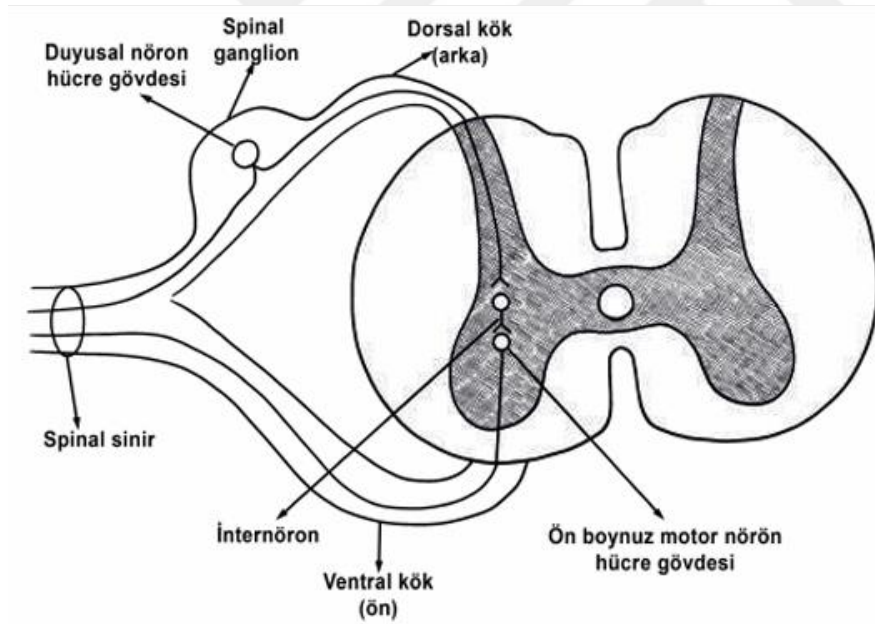
3.1.1. Sinir İletimi

Sinir iletimi, nöronlar aracılığıyla elektriksel ve kimyasal sinyallerin taşınması prensibine dayanır. Bu süreç, nöronların depolarizasyonu sonucu oluşan aksiyon potansiyellerinin aksonlar boyunca iletilmesi ve sinapslar aracılığıyla bilginin bir nörondan diğerine veya efektör hücrelere (kaslar, bezler) aktarılmasıyla gerçekleşir (Kandel ve ark., 2013).

Spinal kord, afferent ve efferent sinir lifleri aracılığıyla çevreden merkezi sinir sistemine ve merkezden periferik sistemlere bilgi akışını sağlar. Miyelinli ve miyelinsiz lifler sayesinde elektriksel impulsların hızlı ve düzenli iletimi mümkün olur (Bear ve ark., 2015). Spinal kord, bu sinir iletim yollarının merkezi bir "otobanı" görevi görerek bilginin vücudun farklı bölgeleri arasında hızlı ve verimli bir şekilde aktarılmasını sağlar.

3.1.2. Spinal Sinirler

Spinal sinirler, spinal kordtan çiftler halinde çıkarak vücudun periferik bölgelerine motor ve duyu lifleri dağıtan karma sinirlerdir. Genellikle 31 çift olarak bulunan bu sinirler, çıktıkları spinal kord segmentine göre adlandırılırlar: servikal, torakal, lomber, sakral ve koksigeal (FitzGerald ve Folan-Curran, 2002). Her bir spinal sinir, ilgili segmental bölgeden kaynaklanır ve merkezi sinir sistemi ile periferik dokular arasında motor ve duyu sinyallerinin taşınmasını sağlar. Bu sinirler, anterior (motor) ve posterior (duyu) köklerden oluşur (Snell, 2010). Ayrıca, hem motor (kaslara komut taşıyan) hem de duyu (deri, kaslar ve eklemlerden bilgi toplayan) lifleri içerir ve ilgili dermatoma (deri alanı) ile miyotoma (kas grubu) özgü fonksiyonları yerine getirir.

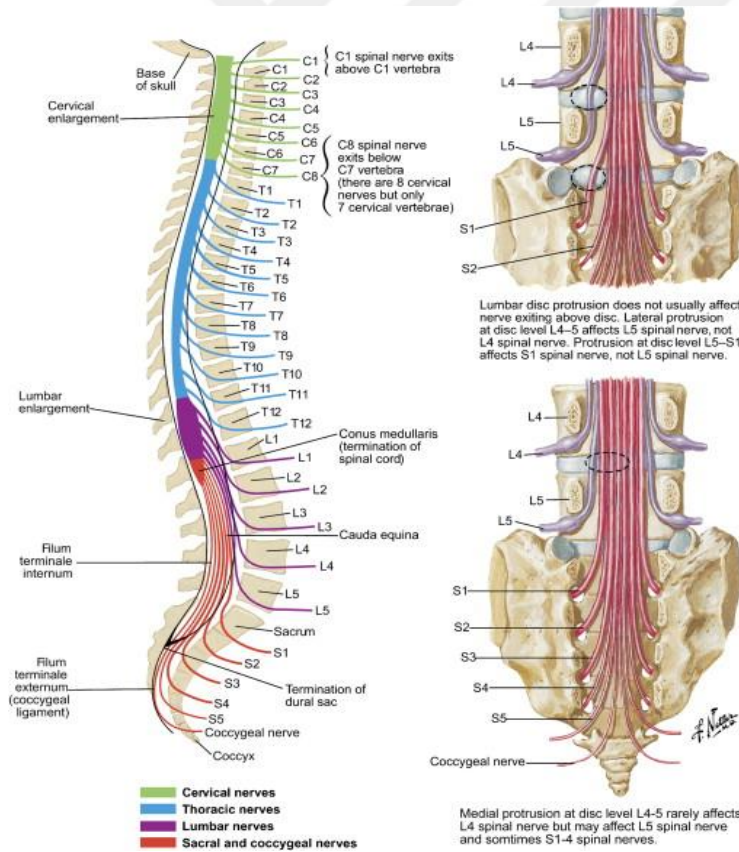


Şekil 1. Omurilik enine kesitte ön kök, arka kök ve spinal sinir yapısı (Çelebisoy ve Topçuoğlu, 2022)

3.1.3. Segmental Organizasyon

Spinal kord, her bir spinal sinir çiftinin çıktığı belirli seviyelere karşılık gelen segmentlere ayrılmıştır (Afifi ve Bergman, 2005). Bu segmentler beş ana gruba ayrılır: servikal (C1–C8), torakal (T1–T12), lomber (L1–L5), sakral (S1–S5) ve koksigeal (Co1). Her segmentten bir çift spinal sinir çıkar (Şekil 2) (Standring, 2016).

Bu segmental organizasyon, vücudun belirli bölgelerinden gelen duyuşal girdileri almak ve o bölgelere ait motor çıktıları kontrol etmek üzere özelleşmiş nöron gruplarının bulunmasını sağlar. Klinik açıdan, bu segmental yapı, spinal kord yaralanmalarında hasarın seviyesini ve buna bağılı olarak ortaya çıkan nörolojik defisitleri (motor ve duyuşal kayıplar) doğıru bir şekilde belirlemede temel bir referans noktasıdır.



Şekil 2. Spinal kordun segmental organizasyonu ve sinir kökleri. (Netter Atlas of Human Anatomy, 7th Edition.)

3.1.4. Beyaz Madde ve Gri Madde

Spinal kord, merkezi sinir sisteminin önemli bir parçası olup, sinir impulslarının iletilmesi ve reflekslerin düzenlenmesinde temel bir rol oynar (Snell, 2010). Enine kesiti incelendiğinde, spinal kordun merkezinde H veya kelebek şeklinde bir gri madde ve bunu çevreleyen beyaz maddeden oluştuğu görülür (Netter, 2014; Marieb ve Hoehn, 2018). Bu yapısal organizasyon, omurilikteki nöral trafiğin koordineli ve hızlı bir şekilde yönetilmesini sağlar (Patestas ve Gartner, 2016).

3.1.4.1. Gri Madde

Gri madde; nöron gövdeleri, dendritler, akson terminalleri, glia hücreleri ve çoğunlukla miyelinsiz aksonlardan oluşur (Standring, 2020). Sinaptik iletişimin ve entegrasyonun gerçekleştiği bu bölge, omuriliğin ortasında "H" harfine benzeyen simetrik bir yapıdadır (Nolte, 2009).

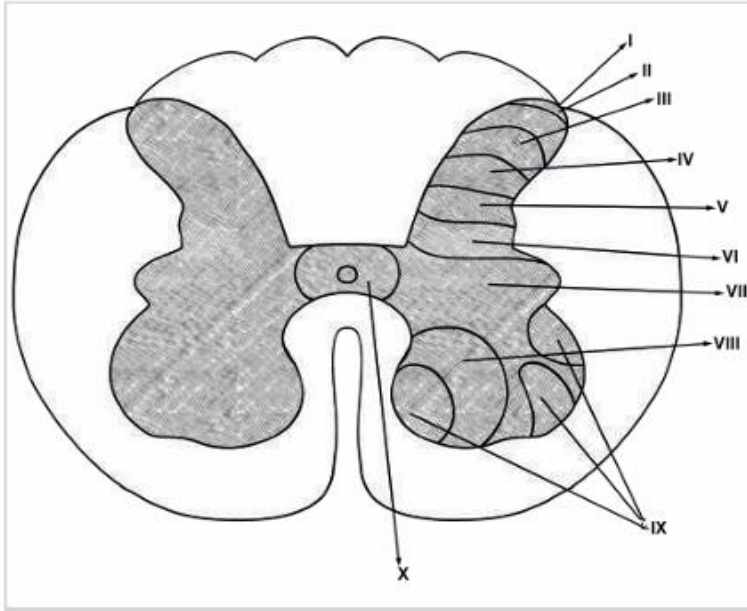
Gri madde üç ana boynuza ayrılır (Şekil 3):

1. Dorsal (Arka) Boynuzlar (Cornu Posterius): Esas olarak duyuusal bilgileri işler, somatosensoriyel bilgileri alır ve ağrı, dokunma, sıcaklık gibi duyuları işler.

Bu bölgede yer alan yapılar ve ilgili laminalar:

- **Lamina I – Nucleus posteromarginalis:** Ağrı ve sıcaklık duyularını alır.
- **Lamina II – Substantia gelatinosa:** Özellikle ağrı ve ısı duyularının modülasyonunda rol oynar (Standring, 2020).
- **Lamina III ve IV – Nucleus proprius:** Mekanik ve termal duyuların işlenmesinde görevlidir.
- **Lamina VI – Dorsal boynuz tabanı:** Propriyoseptif verilerin ilk entegrasyonunu sağlar.

- **Dorsal nucleus of Clarke (Clark sütunu) – Lamina VII içinde:** Propriyoseptif bilgileri serebelluma iletir; C8–L3 segmentlerinde bulunur (Nolte, 2009).
2. **Ventral (Ön) Boynuzlar (Cornu Anterius):** Somatik motor nöronları barındırır ve iskelet kaslarının kontrolünden sorumlu olup motor komutları iletir.
- İlgili laminalar:
- **Lamina VIII:** Ön boynuzun medial kısmında yer alır, motor reflekslerde rol oynayan interneuronları içerir.
 - **Lamina IX:** Alt motor nöronların bulunduğu ana bölgedir. Medial ve lateral motor nöron grupları içerir. İskelet kaslarına doğrudan sinyal iletir.
3. **İntermediolateral (Yan) Boynuzlar (Cornu Laterale):** Sadece torakal ve üst lomber segmentlerde bulunur ve otonomik sinir sistemi ile ilişkili preganglionik nöronları içerir (Patestas ve Gartner, 2016).
- Bu alan **Lamina VII** içinde yer alır ve otonomik kontrol, refleks entegrasyonu gibi görevler üstlenir.

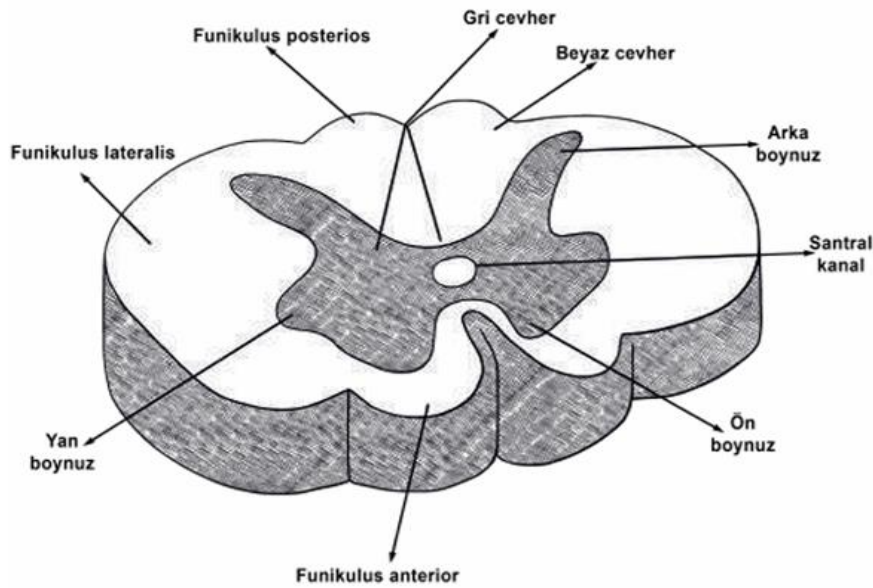


Şekil 3. Medulla spinalis gri cevherde laminaların yerleşimi. (Çelebisoy ve Topçuoğlu, 2022)

3.1.4.2. Beyaz Madde

Beyaz madde, çoğunlukla miyelinli akson demetlerinden oluşur ve gri maddeyi çevreler (Snell, 2010). Miyelin tabakası, sinir impulslarının hızlı iletimini sağlayarak ileti verimliliğini artırır (Marieb ve Hoehn, 2018). Beyaz madde, sinir sinyallerinin spinal kord boyunca yukarı (beyne doğru) ve aşağı (beyinden kaslara doğru) hızlı iletimini sağlar ve çıkan (duyusal) ve inen (motor) yolları içeren sütunlara (funiculi) ayrılmıştır (Patestas ve Gartner, 2016). Bu sütunlar şunlardır:

- **Arka Sütun (Funiculus Posterior):** İnce dokunma, vibrasyon ve propriyosepsiyon gibi duyuları dorsal kolon–medial lemniskus yoluyla beyne iletir.
- **Lateral Sütun (Funiculus Lateralis):** İstemli motor hareketlerin iletiminden sorumlu lateral kortikospinal traktusu ve bazı duyusal yolları içerir.
- **Ön Sütun (Funiculus Anterior):** Spinotalamik traktusar gibi ağrı ve sıcaklık iletimiyle ilişkili yolları taşır (Şekil 4) (Snell, 2010).



Şekil 4. Spinal kordun horizontal (enine) kesitinde gri ve beyaz madde. (Çelebisoy ve Topçuoğlu, 2022)

3.1.5. Spinal Kordun Fizyolojisi

Spinal kord, vücuttaki hayati fizyolojik süreçlerin yönetiminde merkezi bir rol oynar. Duyusal bilginin alınması ve entegrasyonu, motor komutların perifere iletilmesi, basit ve karmaşık refleks aktivitelerinin düzenlenmesi ve otonomik fonksiyonların kontrolü gibi çeşitli görevleri yerine getirir (Guyton ve Hall, 2016).

Spinal kord, refleks aktiviteyi yönetir, duyuşal girişleri analiz eder ve motor çıkışları organize eder. Bu görevlerin yerine getirilmesi sinaptik iletim, aksiyon potansiyelleri ve nörotransmitter salınımı gibi temel nörofizyolojik mekanizmalarla sağlanır (Kandel ve ark., 2013). Aynı zamanda, beyinden gelen istemli komutları kaslara aktarırken, vücuttan gelen duyuşal bilgileri beyne ileten bir köprü görevi görür. Bunun yanı sıra, spinal kord, refleks arkları sayesinde beyin katılımı olmaksızın hızlı ve otomatik tepkiler üretebilir.

3.1.6. Motor Yollar (İnen Yollar)

Motor yollar, beyinden başlayarak spinal kord aracılığıyla iskelet kaslarına motor komutları ileten sinir lifi demetleridir. Bu inen yollar, hareketin koordinasyonu ve istemli kas aktivitesinde önemli rol oynar (Snell, 2010).

En önemli inen yollar arasında piramidal yollar (kortikospinal yollar) ve ekstrapiramidal yollar (rubrospinal, vestibulospinal, retikülospinal, tektospinal yollar) bulunur (Fix, 2015). Özellikle kortikospinal yollar, istemli, hassas ve beceri gerektiren motor hareketlerin kontrolünde temel bir role sahiptir. Spinal kord yaralanmalarında hasar gördüğünde önemli motor felçlere ve fonksiyonel kayıplara neden olabilirler.

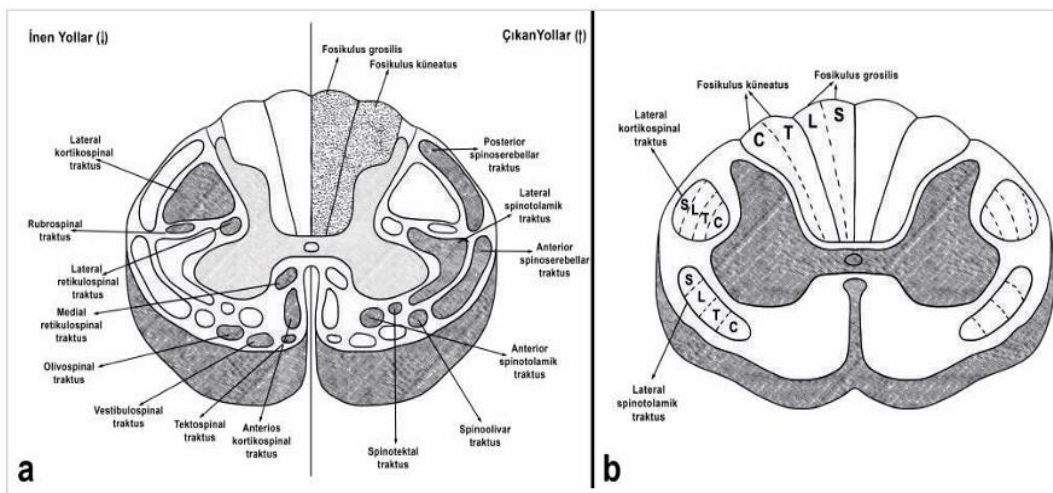
3.1.7. Duyusal Yollar (Çıkan Yollar)

Duyusal yollar, vücudun çeşitli bölgelerinden gelen dokunma, basınç, ağrı, sıcaklık, proprioepsiyon (vücut pozisyonu algısı) gibi duyusal bilgileri spinal kord aracılığıyla beyne taşıyan sinir lifi demetleridir.

Başlıca çıkan yollar şunlardır:

- **Dorsal kolon-medial lemniskal yol:** Periferden gelen ince dokunma, vibrasyon ve proprioepsiyon gibi duyuları beyin merkezlerine taşır (Bear ve ark., 2015; Purves ve ark., 2018).
- **Spinotalamik yollar:** Ağrı ve sıcaklık uyarılarının iletiminden sorumludur (Bear ve ark., 2015; Purves ve ark., 2018).
- **Spinocerebellar yollar:** Kas ve eklem pozisyon bilgisi gibi duyusal bilgileri taşır (Şekil 5) (Purves ve ark., 2018).

Bu yolların bütünlüğü, duyusal farkındalık ve vücut hareketlerinin koordinasyonu için elzemdir. Ayrıca spinal kord yaralanmaları sonrası ortaya çıkan duyusal kayıpların değerlendirilmesinde önemli parametreler olarak kullanılırlar.



Şekil 5. (a) Medulla spinalis beyaz cevherde inen ve çıkan yollar, (b) Medulla spinaliste fasikülüs grasilis ve küneatus, lateral kortikospinal ve spinotalamik traktusta segmentlerin anatomik olarak yerleşimi. (C: Servikal, T: Torakal, L: Lomber, S: Sakral) (Çelebisoy ve Topçuoğlu, 2022)

3.1.8. Refleks Yolları

Refleksler, spinal kordun bağımsız olarak gerçekleştirdiği, genellikle beyin katılımı gerektirmeyen hızlı ve istemsiz tepkilerdir (Kandel ve ark., 2013). Bu refleksler, monosinaptik ve polisınaptik refleks arkaları şeklinde spinal seviyede organize edilir. Bir duyuşal girdi (örneğin, derideki ağrı) ilgili spinal segmente ulaştığında, duyuşal nöronlar ara nöronlar aracılığıyla veya doğrudan motor nöronları uyararak kaslara hızla yanıt gönderir.

Patellar ve aşıl tendon refleksleri gibi örnekler, spinal kordun segmental fonksiyonlarını test etmek için sıklıkla kullanılır (Kandel ve ark., 2013). Refleks yolları, spinal kordun fonksiyonel bütünlüğünün önemli bir göstergesi olup, yaralanma sonrası reflekslerdeki değişiklikler, hasarın seviyesi ve ciddiyeti hakkında klinik olarak değerli bilgiler sağlayabilir.

3.1.9. Spinal Kordun Kan Dolaşımı ve Korunması

Spinal kord, arteriyel ve venöz damarların kompleks bir ağı ile beslenir. Başlıca beslenmeyi sağlayan arterler, vertebral arterlerden çıkan dallar ve aortadan çıkan segmental radiküler arterlerdir (Standring, 2016). Anterior spinal arter ve posterior spinal arterler spinal kordun kanlanmasını sağlar. Bu damar sistemi, kordun metabolik ihtiyaçlarını karşılar ve iskemiye (kan akışının yetersizliği) karşı hassastır (Standring, 2016). Özellikle torakolomber bölgedeki büyük radiküler arterlerden biri olan Adamkiewicz arteri, spinal kordun alt kısmının beslenmesinde kritik bir rol oynar.

Spinal kord, aynı zamanda üç katmandan oluşan omurilik zarları (dura mater, araknoid mater, pia mater) ve bu zarlar arasında dolaşan serebrospinal sıvı (CSF) ile mekanik şoklara ve travmalara karşı korunur (Afifi ve Bergman, 2005). Ek olarak, vertebra ve ligaman yapıları da kordun fiziksel korunmasına katkı sağlar (Standring,

2016). Ancak bu koruyucu mekanizmalara rağmen, yüksek enerjili travmatik kuvvetler spinal kordda ciddi ve yıkıcı hasarlara yol açabilmektedir.

3.1.10. Spinal Kordun Klinik Önemi

Spinal kord, merkezi sinir sisteminin ayrılmaz bir parçası olarak, vücudun hareket, duyuşsal algı ve otonomik fonksiyonlarının sürdürülmesinde hayati öneme sahiptir. Bu nedenle, spinal kordun normal anatomisi ve fizyolojisinin derinlemesine anlaşılması, spinal kord yaralanmalarının patofizyolojisini, tanısını ve tedavi yaklaşımlarını anlamak için temel bir zemin oluşturmaktadır.

Spinal kord; travmalar, enfeksiyonlar, tümörler ve dejeneratif hastalıklar gibi pek çok klinik durumdan etkilenebilir (Snell, 2010). Spinal kordun herhangi bir hasarı veya hastalığı, yaralanmanın veya patolojinin seviyesine ve ciddiyetine bağılı olarak değışen derecelerde ciddi nörolojik defisitlere yol açar. Bu defisitler arasında motor felç (parapleji, tetrapleji), duyuşsal kayıp, otonomik disfonksiyon (mesane, bağırsak, cinsel fonksiyon bozuklukları) ve kronik ağrı bulunabilir. Anatomik yapının iyi bilinmesi, bu klinik durumların tanı ve tedavi süreçlerinde hayati önem taşır (Snell, 2010).

3.2. Spinal Kord Yaralanması

Spinal kord yaralanması (SKY), omuriliğın travmatik bir olay sonucu hasar görmesiyle ortaya çıkan ve genellikle kalıcı nörolojik fonksiyon kayıplarına yol açan ciddi bir sağılık sorunudur (Fehlings ve ark., 2017). Bu durum, motor, duyuşsal ve otonomik sistemlerde bozukluklara neden olarak bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler (van den Brand ve ark., 2019).

3.2.1. Tarihçe

Spinal kord yaralanmaları, insanlık tarihinin en eski dönemlerinden bu yana gözlemlenen ciddi klinik durumlardan biridir. Antik çağlardan günümüze kadar uzanan

uzun bir geçmişi vardır. Eski Mısır papirüslerinde, özellikle Edwin Smith Papirüsü'nde (yaklaşık M.Ö. 1700), boyun yaralanmalarının felç ve duyuusal kayıplara yol açtığına dair ilk kayıtlar bulunmaktadır; ancak tedavinin umutsuz olduğu belirtilmiştir (Breasted, 1930; Alkhaibary ve ark., 2020). Hipokrat ve Galen gibi Antik Yunan hekimleri de spinal kord yaralanmalarını tanımlamışlardır.

Orta Çağ boyunca tedavide önemli bir ilerleme kaydedilememişken, Rönesans ve sonrasında anatomi ve fizyoloji bilgilerinin artmasıyla daha bilimsel yaklaşımlar gelişmeye başlamıştır. 18. ve 19. yüzyıllarda cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen, SKY için etkili bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir (Alkhaibary ve ark., 2020). Ancak 20. yüzyılın ortalarından itibaren, özellikle I. ve II. Dünya Savaşları'nda yaralanan askerlerin artmasıyla, SKY'ye yönelik cerrahi teknikler, rehabilitasyon yaklaşımları ve yara bakımı konularında önemli gelişmeler yaşanmıştır (Ditunno ve ark., 2008).

Günümüzde, spinal kord yaralanmalarının patofizyolojisinin anlaşılması ile tedavi yaklaşımlarında ilerlemeler kaydedilmiştir. SKY araştırmaları, patofizyolojinin moleküler mekanizmalarını anlamaya ve rejeneratif tıp stratejileri geliştirmeye odaklanmıştır.

3.2.2. Epidemiyoloji

Spinal kord yaralanmaları, küresel çapta önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya genelinde her yıl tahmini olarak 250.000 ila 500.000 yeni SKY vakası bildirilmektedir (World Health Organization [WHO], 2013). SKY'nin insidansı ve prevalansı dünya genelinde değişiklik göstermekle birlikte, genellikle milyonda 15 ila 40 kişi arasında yeni vaka görülmektedir.

En sık görülen yaş grubu 15-35 yaş arası genç erkek bireylerdir (Singh ve ark., 2014) ve özellikle 16-30 yaş arası genç yetişkin erkeklerde yaygın olarak görülür. En yaygın etiyolojik faktörler arasında trafik kazaları, yüksekte düşmeler, spor

yaralanmaları ve şiddet olayları (özellikle ateşli silah yaralanmaları) yer almaktadır (Singh ve ark., 2014; Sekhon ve Fehlings, 2001). SKY, sadece birey üzerinde değil, aynı zamanda sağlık sistemleri ve toplum üzerinde de önemli bir maliyet ve yük oluşturmaktadır (Devivo ve ark., 2015).

3.2.3. Etiyoloji

Spinal kord yaralanmalarının etiyojisi genellikle iki ana kategoriye ayrılır: travmatik ve nontravmatik nedenler. Deneysel modeller genellikle travmatik yaralanmaları taklit eder.

Travmatik Etiyoloji

Travmatik nedenler, SKY'nin en yaygın sebepleridir. Bunlar arasında şunlar öne çıkar:

- **Trafik Kazaları:** En sık görülen neden olup, motorlu araç kazaları, motosiklet kazaları ve yayaya çarpma olayları önemli yer tutar (Lee ve ark., 2014).
- **Düşmeler:** Özellikle yaşlı popülasyonda ve yüksekten düşmelerde önemli bir neden olarak karşımıza çıkar (Chen ve ark., 2019).
- **Şiddet:** Ateşli silah yaralanmaları ve bıçaklamalar gibi şiddet olayları da SKY'ye yol açabilir (Rahimi-Movaghar ve ark., 2013).
- **Spor Yaralanmaları:** Dalma kazaları, Amerikan futbolu, ragbi ve jimnastik gibi yüksek riskli sporlar spinal kord yaralanmalarına neden olabilir (Wyndaele, 2006).

Nontravmatik Etiyoloji

Nontravmatik nedenler, tüm SKY vakalarının yaklaşık %10-20'sini oluşturur (Ackery ve ark., 2004). Bu kategori, tümörler, enfeksiyonlar (örneğin epidural apse), vasküler malformasyonlar, disk hernileri, inflamatuvar hastalıklar (örneğin transvers miyelit) ve dejeneratif omurga hastalıkları gibi durumları kapsar.

3.2.4. Patofizyoloji

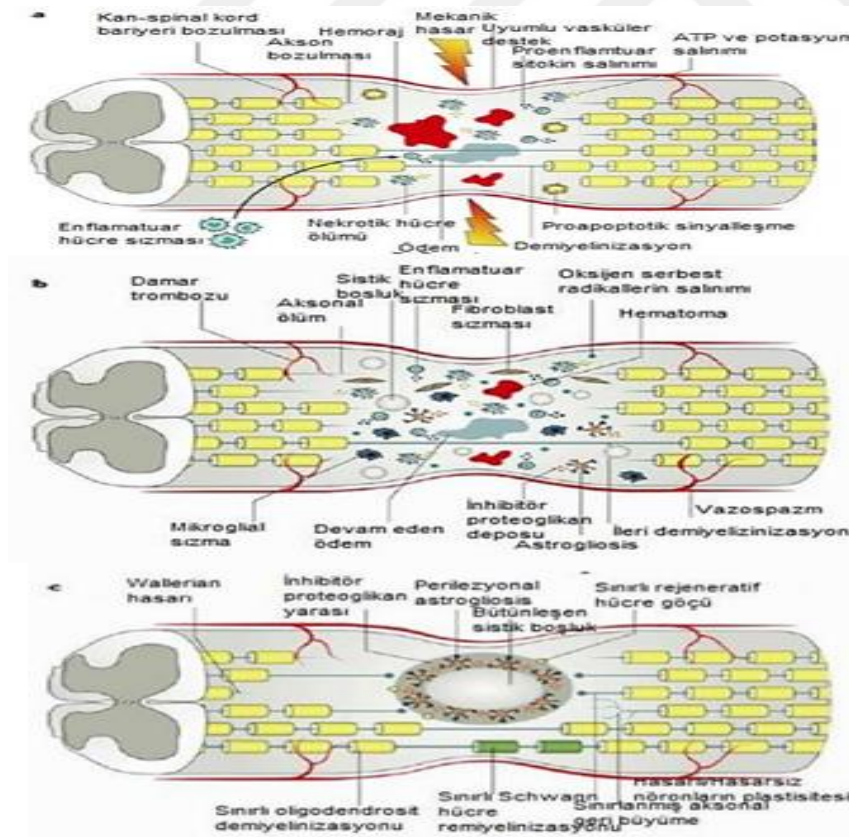
Spinal kord yaralanmalarının patofizyolojisi iki ana evrede incelenir: birincil hasar ve ikincil hasar (Ahuja ve ark., 2017; Tator, 1995). Bu iki aşama, yaralanma sonrası doku kaybının ve fonksiyonel bozukluğun ilerlemesinden sorumludur.

Birincil hasar, omuriliğe doğrudan uygulanan travmanın sonucunda meydana gelir ve ezilme, kesilme, gerilme gibi mekanik kuvvetlerin anlık etkisiyle omurilikte geri dönüşümsüz yapısal bozulmalar oluşturur. Bu aşamada nöronlar, aksonlar, damarlar ve glial hücreler zarar görür. Yaralanmayı izleyen 0–48 saatlik erken dönemde, meydana gelen mekanik travma ödem, hemoraji, iskemi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi biyokimyasal ve hücresel süreçleri tetikler. Bu olaylar zinciri, ikincil hasar olarak adlandırılan daha karmaşık bir yıkım sürecini başlatır. İkincil hasar sürecinde nöronlar ve oligodendrositler gibi glial hücreler nekroz veya apoptoz yoluyla kaybedilirken, bu durum demiyelinizasyona ve nöral devrelerin bütünlüğünün bozulmasına neden olur. Sonuç olarak, omurilikteki işlevsel kayıplar derinleşir ve kalıcı nörolojik hasar gelişir.

İkincil hasar ise, yaralanmadan 2–4 gün sonra devam eden patofizyolojik süreçlerin doku hasarını derinleştirdiği kritik bir dönemdir. Bu evrede ödemin devam etmesi, damar trombozları ve vazospazm nedeniyle iskemik süreç sürmekte; dokular oksijen ve besin yetersizliğiyle karşı karşıya kalmaktadır. Kalıcı inflamatuvar hücre infiltrasyonu, lezyon bölgesinde ciddi hücre ölümlerine ve kistik mikro boşlukların oluşumuna neden olurken, eş zamanlı olarak astrositlerin çoğalması ve hücre dışı matris moleküllerinin birikimi glial skar oluşumunu başlatır. Bu süreçler, ikincil hasar olarak adlandırılan kompleks biyokimyasal ve hücresel tepkimeler dizisinin parçasıdır. İkincil hasar; iskemi, hücresel inflamasyon, eksitotoksisite ve oksidatif stres gibi mekanizmalarla nitelendirilir. İskemik süreçte kan akışının azalması veya tamamen durması, dokuların oksijen ve besin maddelerinden mahrum kalmasına yol açar. Hücresel

inflamasyonda ise bağışıklık hücrelerinin yaralanma bölgesine göçüyle birlikte yoğun bir inflamatuvar yanıt gelişir. Aynı zamanda, eksitotoksinite adı verilen süreçte özellikle glutamat gibi uyarıcı nörotransmitterlerin kontrolsüz salınımı, nöronlarda aşırı uyarılmaya ve hücre içi kalsiyum birikimine neden olur. Buna ek olarak, oksidatif stres sonucunda serbest radikallerin birikmesi hücresele bileşenlere zarar vererek doku hasarını derinleştirir. Tüm bu ikincil süreçler, nöronal ölümü hızlandırarak fonksiyonel kaybın ilerlemesine neden olur ve spinal kord yaralanmasının kalıcı sonuçlarını şekillendirir.

Orta ve kronik aşamalarda (2 hafta ila 6 ay sonra), aksonların dejenerasyonu devam eder ve astroglial skar dokusu, güçlü bir rejenerasyon inhibitörü haline gelir. Kistik boşluklar birleşerek aksonal yeniden büyümeyi ve hücre göçünü daha da kısıtlar (Şekil 6) (Carlson ve ark., 1998; Tator, 1995; Ahuja ve ark., 2017).



Şekil 6. Spinal Kord Hasarının Fizyopatolojisi Akut faz/Birincil hasar (b) Subakut faz/ İkincil Hasar (c) Orta ve kronik aşamalar (Carlson ve ark., 1998; Tator, 1995; Ahuja ve ark., 2017)

3.3. Spinal Kord Yaralanma Mekanizması

Spinal kord yaralanma mekanizması, primer travmatik olayın yanı sıra, yaralanma sonrası devreye giren ve doku hasarını ilerleten sekonder süreçleri içerir. Bu mekanizmaların anlaşılması, potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesi için kritik öneme sahiptir (McDonald ve Sadowsky, 2002).

3.3.1. Travmatik Hasar Mekanizmaları

Spinal kord yaralanmaları, omuriliğin travmatik ya da non-travmatik nedenlerle zedelenmesi sonucu ortaya çıkan ciddi durumlardır. Bu yaralanmalar, omuriliğe uygulanan doğrudan mekanik kuvvetler veya dolaylı hasarlar sonucu meydana gelir.

Travmatik nedenler genellikle omurga kolonunun deformasyonuna ve spinal kordun zedelenmesine yol açar.

En yaygın travmatik sebepler şunlardır:

- **Trafik kazaları**
- **Yüksekten düşmeler**
- **Spor yaralanmaları**
- **Ateşli silah yaralanmaları** (Singh ve ark., 2014)

Non-travmatik nedenler ise tümörler, enfeksiyonlar ve vasküler bozukluklar gibi durumları içerir.

3.3.1.1. Birincil (Primer) Hasar

Birincil (primer) hasar, travmatik olayın meydana geldiği anda omuriliğe doğrudan uygulanan mekanik kuvvetlerle (sıkışma, gerilme, kesilme, ezilme) oluşan anlık doku yıkımıdır (Rowland ve ark., 2008). Bu hasar, aksiyal traksiyon, kompresyon, rotasyon ya da penetran travma gibi mekanizmalarla meydana gelebilir.

Bu geri dönüşümsüz ilk hasar genellikle yaralanmanın en şiddetli kısmını oluşturur ve şu olayları kapsar:

- **Nöronal ve Gliyal Hücre Ölümü:** Mekanik kuvvetler, nöronların ve destekleyici gliyal hücrelerin doğrudan yırtılmasına veya ezilmesine neden olur.
- **Kan Damarı Hasarı:** Spinal kordu besleyen kan damarlarının yırtılması veya tıkanması, **iskemiye** (kan akımı yetersizliği) yol açar.
- **Aksonal Yırtılma ve Hasar:** Aksonların gerilmesi veya kopması, sinir iletimini anında durdurur.
- **Miyelin Hasarı:** Aksonları saran miyelin kılıfın bozulması, sinir iletim hızını düşürür veya tamamen engeller.
- **Kan-spinal kord bariyerinin bozulması:** Bu bariyerin zarar görmesi, istenmeyen maddelerin spinal kord dokusuna geçişine neden olabilir.

3.3.1.2. İkincil (Sekonder) Hasar

İkincil (sekonder) hasar, birincil hasarı takiben dakikalar ila günler, hatta haftalar içinde gelişen, ilerleyici ve karmaşık patofizyolojik süreçleri içeren bir olaylar zinciridir (Ahuja ve ark., 2017; Hall ve Trope, 2005). Bu süreç, primer yaralanma bölgesindeki hasarı genişleterek ek nöronal ve gliyal hücre ölümlerine yol açar ve fonksiyonel iyileşmeyi engeller. İkincil hasar, birincil hasarın etkilerini büyütür ve nörolojik defisitlerin derinleşmesine neden olur.

Sekonder hasarın başlıca mekanizmaları şunlardır:

- **İskemi ve Reperfüzyon Hasarı:** Kan damarı hasarı veya spazmı sonucu oluşan kan akımı kesintisi (iskemi), hücrelerde oksijen ve besin eksikliğine yol açar. Kan akımının yeniden sağlanması (reperfüzyon) ise reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu artırarak ek hasara neden olabilir (Patergnani ve ark., 2018).

- **Eksitotoksisite:** Yaralanma sonrası ekstraselüler glutamat seviyelerinde artış, nöronlarda aşırı kalsiyum girişine ve hücrel disfonksiyona yol açar (Choi, 1992).
- **İyon Dengesizliği:** Hücre zarı bütünlüğünün bozulması, potasyumun hücre dışına, sodyum ve kalsiyumun hücre içine akmasına neden olur. Özellikle intraselüler kalsiyum artışı, birçok yıkıcı enzimin aktivasyonunu tetikler (Blight, 1983).
- **Enflamasyon:** Mikroglia, astrositler ve infiltrasyon yapan immün hücreler (nötrofiller, makrofajlar, lenfositler), pro-enflamatuar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) salgılanmasına neden olarak ek doku hasarını ve skatris (yara izi) oluşumunu tetikler (Pineau ve ark., 2010).
- **Oksidatif Stres:** Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS/RNS) aşırı üretimi, lipid peroksidasyonu, protein karbonilasyonu ve DNA hasarı gibi moleküler düzeyde yıkıcı etkilere yol açar (Al-Khairi ve ark., 2021).
- **Apoptoz (Programlı Hücre Ölümü):** Nöronlar ve oligodendrositler, sekonder hasarın bir parçası olarak apoptoz yoluyla ölürlür. Bu süreç, geri dönüşümsüz bir hücre kaybına katkıda bulunur (Ozdemir ve ark., 2015).
- **Miyelin Hasarı ve Demiyelinizasyon:** Oligodendrositlerin ölümü veya hasarı, aksonları saran miyelin kılıfın kaybına yol açarak sinir iletim hızını azaltır veya tamamen engeller (Ludwin ve ark., 2017).
- **Skatris Oluşumu:** Yaralanma bölgesinde gliyal skar (yara izi) oluşumu, aksonal rejenerasyonu fiziksel ve kimyasal olarak engeller (Silver ve Miller, 2004).

3.4. Spinal Kord Yaralanmalarında Klinik Bulgular

Spinal kord yaralanmaları, motor, duyu ve otonom sistem işlevlerini etkileyen ciddi nörolojik bozukluklara yol açar. Yaralanmanın yeri, derecesi ve türü (tam ya da kısmi) ortaya çıkan klinik belirtilerin niteliğini ve yaygınlığını belirler (Kakulas, 1999).

Hasarlı spinal kord segmentinin seviyesi ve yaralanmanın tam veya kısmi olmasına bağlı olarak klinik bulgular büyük ölçüde değişir. Bu bulgular genellikle şunları içerir:

- **Motor fonksiyon kaybı:** Yaralanma seviyesine göre kısmi veya tam felç (parezi veya pleji).
- **Duyusal kayıplar:** Ağrı, dokunma, sıcaklık ve propriosepsiyon gibi duyuların azalması veya tamamen kaybolması.
- **Refleks değişiklikleri:** Refleks aktivitesinde artma veya azalma.
- **Otonomik disfonksiyon:** Mesane, bağırsak ve cinsel fonksiyon bozuklukları gibi otonom sinir sistemi ile ilgili sorunlar.
- **Elektrofizyolojik anormallikler:** Sinir iletim hızında yavaşlama veya engellenme gibi durumlar (Ditunno ve ark., 2008).

3.4.1. Motor Fonksiyon Kaybı

Spinal kord yaralanması sonrası en belirgin ve yıkıcı klinik sonuçlardan biri motor fonksiyon kaybıdır. Bu kayıp, etkilenen segment seviyesine, lezyonun tam ya da inkomplet olmasına ve hangi motor yolların etkilendiğine göre değişiklik gösterir (Kirshblum ve ark., 2011; Silver ve ark., 2011).

SKY'ler genellikle alt motor nöronlar veya üst motor nöronların hasarına bağlı olarak gelişen parezi (kas gücünde azalma) veya paralizi (tam felç) ile karakterizedir. Yaralanma seviyesinin altında kalan kaslarda güçsüzlük veya tam felç gelişir.

Lezyonun yeri ve düzeyine göre iki ana felç durumu gözlenir:

- **Tetrapleji (Kuadripleji):** Servikal spinal kord yaralanmalarında kolları, gövdeyi ve bacakları etkileyen felç durumudur (Kirshblum ve ark., 2011). Servikal bölgedeki lezyonlar, üst ve alt ekstremitelerde fonksiyon kaybına neden olabilir (Biering-Sørensen ve ark., 2009).
- **Parapleji:** Torakal, lomber veya sakral spinal kord yaralanmalarında gövde ve bacakları etkileyen felç durumudur (Kirshblum ve ark., 2011). Torakal veya lomber bölgelerdeki hasarlar yalnızca alt ekstremiteleri etkiler (Biering-Sørensen ve ark., 2009).

Motor kayıplar, omurilik segmentlerinin etkilenme düzeyine göre belirginleşir. Yaralanma sonrası kasta tonus kaybı (flaksidite), kas atrofisi ve motor yanıtların kaybı sıkça görülür. Özellikle üst motor nöron lezyonlarında spastisite ve klonus gibi artmış tonus belirtileri ortaya çıkar (Dietz ve Curt, 2006; Kandel ve ark., 2013). Alt motor nöron hasarında ise flask paralizi gözlenir (Kandel ve ark., 2013). İstemli hareket yeteneğinin azalması veya tamamen kaybı, hastaların günlük yaşam aktivitelerini bağımsız yapmalarını engeller (Kirshblum ve ark., 2011).

3.4.2. Duyusal Fonksiyon Kaybı

Spinal kord yaralanmaları, motor fonksiyon kaybına sıklıkla eşlik eden duyusal fonksiyon kaybına yol açar (Aminoff, 2018). Bu durum, dokunma, ağrı, sıcaklık ve propriosepsiyon (vücut pozisyonu algısı) gibi duyu yollarının kesintiye uğramasıyla ortaya çıkar (Furlan ve ark., 2003; Aminoff, 2018).

Duyusal kayıplar genellikle lezyon seviyesinin altında bilateral olarak gözlenir (Furlan ve ark., 2003). Özellikle spinotalamik ve dorsal kolon-medial lemniskus yollarındaki hasarlar, ağrı, sıcaklık, dokunma, basınç, vibrasyon ve propriosepsiyon duyusunda azalmaya veya tamamen kaybolmaya neden olur (Bear ve ark., 2015; Kakulas, 1999; Curt ve ark., 2008).

Spinal kordun arka kolonları, spinotalamik yol ve diğer çıkan yolların zarar görmesiyle epikritik (ince dokunma) ve protopatik (kaba dokunma, ağrı, ısı) duylularda bozukluklar meydana gelir. Çoğu SKY hastasında, özellikle kaza sonrası dönemde "sensory level" belirlenerek hangi omurilik segmentinin etkilendiği saptanabilir (Bear ve ark., 2015).

Bu duylusal kayıplar, hastaların yaralanma riskini artırır ve vücut farkındalıklarını olumsuz etkiler (Aminoff, 2018).

3.4.3. Refleks Değişiklikleri

Spinal kord yaralanması sonrası akut dönemde, yaralanma seviyesinin altında tüm reflekslerin geçici olarak kaybolduğu "spinal şok" adı verilen bir durum gelişir (Leonard ve White, 2005; Kakulas, 1999; Ashby ve ark., 2019).

Bu geçici spinal şok dönemi günler ila haftalar içinde yerini farklı refleks değişikliklerine bırakır:

- **Hiperrefleksi:** Reflekslerin aşırı aktif hale gelmesi (Ashby ve ark., 2019; Kakulas, 1999).
- **Spastisite:** Kaslarda istemsiz kasılma ve sertleşme (Ashby ve ark., 2019).
- **Babinski refleksi ve klonus:** Patolojik refleks yanıtlar (Leonard ve White, 2005; Kakulas, 1999). Babinski refleksi ve Hoffman refleksi gibi bulgular, özellikle üst motor nöron hasarına işaret eder ve klinik olarak değerlidir (Kakulas, 1999).

Bu değişiklikler, spinal kordun inhibisyon kaybı ve segmental hiperaktivitesiyle ilişkilidir (Ditunno ve ark., 2004). Özellikle patella ve aşil tendon reflekslerinin durumu, segmental spinal aktivitenin değerlendirilmesinde klinik öneme sahiptir (Leonard ve White, 2005).

Spinal kord hasarı alt motor nöronları etkilediğinde ise, arefleksi (refleks kaybı) ve kas atrofisi ile karakterize bulgular izlenir (Snell, 2010). Refleks değişiklikleri, spinal kordun segmental bütünlüğü hakkında bilgi vererek hasar seviyesinin belirlenmesinde yardımcı olur.

3.4.4. Elektrofizyolojik Değişiklikler

Spinal kord yaralanması sonrası oluşan elektriksel iletim bozuklukları, motor ve duysal yolların objektif olarak değerlendirilmesinde elektrofizyolojik testlerle belirlenebilir (Sherwood ve ark., 2011; Curt ve ark., 2008). Bu testler, sinir iletim yollarındaki hasarın objektif bir göstergesi olup, deneysel modellerde tedavi etkinliğini değerlendirmek için kritik öneme sahiptir (Nuwer, 1998).

Yaygın olarak kullanılan elektrofizyolojik testler ve sağladıkları bilgiler şunlardır:

- **Motor Uyarılmış Potansiyeller (MUP):** Kaslara uygulanan elektriksel uyarıya karşı oluşan motor cevabı ölçer (Dimitrijevic ve ark., 1980). Motor korteks uyarımına yanıt olarak elde edilen MUP' larda, spinal kord hasarlarında latans uzaması (sinyalin ulaşım süresi) ve amplitüd azalması (dalga büyüklüğü) gibi değişiklikler gözlenir. Bu, motor iletim yollarındaki disfonksiyonu ve hasarı gösterir (Tüfekçi ve ark., 2017). MUP, sistemik sinir iletim yollarının değerlendirilmesine katkıda bulunur (Agrawal ve Fehlings, 2016).
- **Duyusal Uyarılmış Potansiyel (SUP):** Duyusal yolların bütünlüğünü değerlendirir (Dimitrijevic ve ark., 1980). Spinal kord hasarı, SUP dalgalarının latansında uzamaya ve amplitüdünde azalmaya yol açar. Bu durum, duysal iletim yollarındaki iletim gecikmesini veya kaybını yansıtır (Kim ve ark., 2014). SUP, spinal iletkenlik durumunu ortaya koyar ve sistemik sinir iletim yollarının değerlendirilmesine katkı sunar (Sherwood ve ark., 2011; Agrawal ve Fehlings, 2016).

- **H-refleksi (Hoffmann Refleksi):** Kas içciği afferentleri ve alfa motor nöronlar arasındaki monosinaptik refleks arkının değerlendirilmesinde önemli bir parametredir (Misulis ve Head, 2003). H-refleksi, spinal segment seviyesinde refleks yayının bütünlüğünü gösterir (Agrawal ve Fehlings, 2016).

Bu testlerle lezyonun derecesi, iletimdeki gecikmeler ve nörofizyolojik bütünlük değerlendirilebilir (Sherwood ve ark., 2011). Elektrofizyolojik testler, SKY'nin teşhisinde, prognozunun belirlenmesinde ve uygulanan tedavi stratejilerinin spinal kord iletimi üzerindeki etkilerinin objektif olarak değerlendirilmesinde önemli rol oynar (Nuwer, 1998).

Bu nedenle, bazı çalışmaların tasarımında, araştırılan tedavilerin etkilerini bu parametreler üzerinden incelemek temel bir unsurdur.

3.5. Spinal Kord Yaralanmalarında Tanı Yöntemleri

Spinal kord hastalıklarının ve yaralanmalarının doğru teşhisi, etkin tedavi ve rehabilitasyon stratejilerinin belirlenmesi için kritik öneme sahiptir. Tanı süreci, genellikle kapsamlı bir fiziksel ve nörolojik muayene ile başlar. Bu muayene, klinik bulgularla birlikte spinal kordun yapısal ve fonksiyonel durumunu anlamaya yöneliktir (Kirshblum ve ark., 2011).

Fiziksel muayenenin ardından tanı, çeşitli yöntemlerle desteklenir:

- **Görüntüleme teknikleri:** Spinal kordun anatomik yapısını ve olası lezyonları görselleştirmek için kullanılır.
- **Elektrofizyolojik testler:** Sinir iletim yollarının elektriksel aktivitesini değerlendirerek fonksiyonel durumu hakkında bilgi verir.
- **Laboratuvar analizleri:** Enfeksiyonlar veya inflamatuvar durumlar gibi altta yatan nedenleri belirlemeye yardımcı olur.

Bu yöntemlerin her biri, spinal kordun durumunu kapsamlı bir şekilde anlamak için bir bütün olarak değerlendirilir (Kirshblum ve ark., 2011).

3.5.1. Fiziksel ve Nörolojik Muayene

Spinal kord hastalıkları ve hasarlarının değerlendirilmesinde ilk ve en temel adım, dikkatli ve detaylı bir fiziksel ve nörolojik muayenedir. Bu muayene, spinal kordun fonksiyonel durumunu sistematik olarak belirlemek için yapılır (Kirshblum ve ark., 2011).

Muayene sırasında şu fonksiyonlar değerlendirilir:

- **Kas gücü:** Manuel kas testi ile kasların kuvveti ölçülür.
- **Duyusal algı:** Ağrı, sıcaklık, hafif dokunma, vibrasyon ve propriosepsiyon (vücut pozisyonu algısı) gibi duyular test edilir.
- **Derin tendon refleksleri ve yüzeysel refleksler:** Refleks aktivitesi ve yanıtları incelenir.
- **Denge ve koordinasyon:** Hastanın denge ve hareket uyumu değerlendirilir (Ditunno ve ark., 2008).

Uluslararası Spinal Kord Yaralanması Nörolojik Sınıflandırma Standartları (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury- ISNCSCI), spinal kord yaralanmalarının derecesini belirlemede yaygın olarak kullanılan standartlaştırılmış bir yöntem sunar. Bu standartlar, hastaların nörolojik seviyesini (duyusal ve motor seviyeler) ve yaralanmanın tamlığını (ASIA skalası: A-E) belirlemek için kullanılır. Bu sınıflandırma hem tedavi planlaması hem de prognoz değerlendirmesinde hayati öneme sahiptir (Kirshblum ve ark., 2011).

3.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri, spinal kord hasarının lokalizasyonunu, tipini ve ciddiyetini görsel olarak değerlendirmek için vazgeçilmezdir. Bu yöntemler, tanı koymada ve tedavi planlamasında kritik bilgiler sunar.

- **Direkt Grafi (Radyografi, Röntgen):** Akut yaralanmalarda ilk basamak olarak kullanılan bir tarama yöntemidir. Omurga kırıkları, subluksasyonlar (kısmi çıkıklar) ve omurga deformiteleri hakkında hızlı bilgi sağlar. Özellikle omurga stabilitesini değerlendirmede başlangıç noktasıdır. Ancak, yumuşak doku detaylarını ve spinal kord hasarını doğrudan göstermede yetersizdir (Wang ve ark., 2004).
- **Bilgisayarlı Tomografi (BT):** Kemik yapıların detaylı görüntülenmesinde direkt grafiden çok daha üstündür. Omurga kırıkları, faset eklem dislokasyonları, omurga kanalı darlığı ve epidural hematomları tespit etmede etkilidir (Carragee ve Kim, 2006). Spinal kord yaralanmasının acil değerlendirmesinde ve cerrahi planlamada sıklıkla tercih edilir.
- **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):** Spinal kordun kendisi, intervertebral diskler, ligamentler, spinal sinirler ve çevresel yumuşak dokuların en detaylı görüntülenmesini sağlar (Sorgentino ve ark., 2021). Miyelopati (kord hasarı), kord ödemi, hemoraji (kanama), siringomiyeli, herniasyon, ligament yırtıkları ve kord sıkışmasını tespit etmede altın standarttır. MRG, SKY'nin patofizyolojisini anlamak, prognozu belirlemek ve cerrahiye karar vermek için önemli bilgiler sunar (Flanders ve ark., 2015).

3.5.3. *Elektrofizyolojik Testler*

Elektrofizyolojik testler, spinal kord ve periferik sinir sisteminin fonksiyonel durumunu objektif olarak değerlendiren non-invaziv veya minimal invaziv yöntemlerdir. Bu testler, nörolojik bozuklukların lokalizasyonunu ve yaygınlığını anlamada kullanılır ve özellikle deneysel SKY modellerinde tedavi etkinliğini değerlendirmede temel araçlardır (Aminoff, 2018).

Duyusal Uyarılmış Potansiyeller (SUP), periferik sinirlerin (örneğin üst ekstremité için median sinir, alt ekstremité için tibial sinir) elektriksel olarak uyarılmasıyla, duysal yollar boyunca (periferik sinirler, spinal kordun dorsal kolonları, beyin sapı, talamus, somatosensoriyel korteks) oluşan elektriksel yanıtların kaydedilmesi prensibine dayanır (Nuwer, 1998). SKY sonrası, hasarlı bölgede SUP dalgalarının latansında uzama (uyarım noktasından kayıt yerine sinyalin ulaşım süresi) ve/veya amplitüdünde azalma (dalga büyüklüğü) veya tamamen kaybolma görülür. Bu değişiklikler, duysal iletim yollarındaki iletim gecikmesini veya blokajını yansıtır ve spinal kordun fonksiyonel bütünlüğünü değerlendirmede önemli bir göstergedir (Kim ve ark., 2014; Chiappa, 1997; Misulis ve Head, 2003). Özellikle subklinik lezyonları ortaya çıkarmada etkilidir.

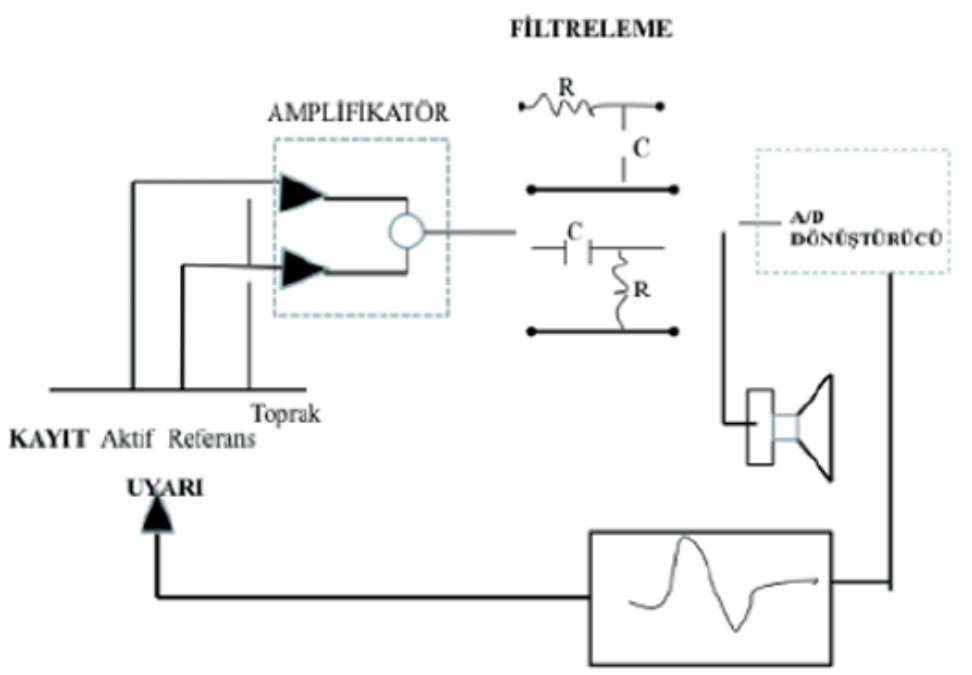
Motor Ünite Potansiyeli (MUP), motor korteksin (transkraniyal manyetik stimülasyon ile) veya spinal kordun doğrudan elektriksel olarak uyarılmasıyla, motor yollar boyunca (korteks, kortikospinal yol, spinal kordun ventral boynuzu, periferik sinir, kas) oluşan elektriksel yanıtların (kaslarda kaydedilen) değerlendirilmesidir (Chen, 2004). **Elektromiyografi (EMG)** ile kaydedilen bu potansiyeller, kasın elektriksel aktivitesinin analizi yoluyla motor ünite yapısının ve işlevinin değerlendirilmesini sağlar. MUP'lar genellikle iğne elektrotlarla kas içerisine yerleştirilerek ölçülür (Şekil 7). Bu ölçümler, motor nöron sayısındaki azalma, reinnervasyon ya da dejeneratif değişiklikleri

saptamakta klinik olarak büyük önem taşır (Preston ve Shapiro, 2021; Daube ve Rubin, 2009). SKY sonrası, MUP dalgalarının latansında uzama ve/veya amplitüdünde azalma veya tamamen kaybolması görülür. Bu, piramidal gibi motor iletim yollarındaki hasarı ve disfonksiyonu gösterir (Tüfekçi ve ark., 2017). Özellikle deneysel modellerde motor iyileşmeyi takip etmek ve tedavi etkinliğini objektif olarak değerlendirmek için hassas bir yöntemdir.

Hoffmann Refleksi (H-Refleksi), monosinaptik refleks yollarının fonksiyonunu değerlendiren bir testtir. Özellikle S1 segmenti seviyesindeki sinirsel iletimi analiz etmek için kullanılır (Misulis ve Head, 2003). H-refleksi, kas içciklerinin refleksini taklit ederek afferent (Ia) liflerin stimülasyonu ve spinal kord üzerinden efferent yanıtın ölçülmesiyle elde edilir. Bu refleks, özellikle sinir kökü kompresyonları, radikülopatiler ve periferik nöropatilerde tanısallığa sahiptir. Ayrıca egzersiz sonrası ya da nöromodülasyon tedavileri sonrası spinal inhibisyonun değerlendirilmesinde de kullanılır (Zehr, 2002; Palmieri ve ark., 2004).

Sinir İletim Çalışmaları (SİÇ), periferik sinirlerdeki hasarı değerlendirmede kullanılır ve spinal kord hasarı ile ilişkili olabilecek periferik sinir kompresyonlarını veya tuzak nöropatilerini ayırt etmeye yardımcı olabilir (Oh, 2005).

Bu testler, lezyonun derecesi, iletimdeki gecikmeler ve nörofizyolojik bütünlük hakkında kapsamlı bilgi sunarak SKY'nin teşhisinde, prognozunun belirlenmesinde ve uygulanan tedavi stratejilerinin spinal kord iletimi üzerindeki etkilerinin objektif olarak değerlendirilmesinde önemli rol oynar.



Şekil 7. EMG cihazının basitleştirilmiş diyagramı (Çelebisoy ve Topçuoğlu, 2022).

3.6. Spinal Kord Yaralanması Sonrası Tedavi

Spinal kord yaralanmalarının ardından hızlı ve multidisipliner bir tedavi süreci gereklidir. Bu süreç, SKY sonrası sağaltım ve yönetiminin karmaşık yapısını oluşturur.

Tedavinin temel amaçları şunlardır:

- Mevcut nörolojik fonksiyonların korunması.
- İkincil hasarın önlenmesi.
- Komplikasyonların azaltılması.
- Hastanın yaşam kalitesinin artırılması
- Hasarın ilerlemesini durdurmak.
- Nörolojik iyileşmeyi maksimize etmek.

Bu hedeflere ulaşmak için cerrahi müdahale, ilaç tedavisi, fizik tedavi, rehabilitasyon ve psikolojik destek gibi çeşitli yaklaşımlar bir arada uygulanır. (Lee ve ark., 2014; Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence- SCIRE, 2021).

3.6.1. Acil Stabilizasyon ve İlk Girişim

Spinal kord yaralanması şüphesi olan her hastada, olay yerinden itibaren hızlı ve acil müdahale, yaşam fonksiyonlarını stabilize etmek ve daha fazla nörolojik hasarı önlemek adına kritik öneme sahiptir.

Bu aşamada temel hedefler şunlardır:

- **Omurga İmmobilizasyonu:** Servikal stabilizasyon için boyunluk ve spinal tahta kullanımı yaygındır. Bu, omurga bütünlüğünün korunması için hayati önem taşır (Ryken ve ark., 2013; AANS, 2019).
- **Havayolu, Solunum ve Dolaşım (ABC) Değerlendirmesi ve Stabilizasyonu:** Hastanın hava yolu açıklığı sağlanmalı, solunumu ve dolaşımı hızla değerlendirilerek stabilize edilmelidir (Badhiwala ve ark., 2020; AANS, 2019).
- **İkincil Hasarın Önlenmesi ve Tedavisi:** Hipotansiyon (düşük kan basıncı) ve hipoksi (oksijen yetmezliği) gibi ikincil hasarı artırabilecek durumlar agresif bir şekilde tedavi edilmelidir (Badhiwala ve ark., 2020).

Omurga bütünlüğünün sağlanması ve kord üzerindeki basının giderilmesi, cerrahi veya konservatif yöntemlerle yapılabilir.

3.6.2. Kortikosteroid Kullanımı

Spinal kord yaralanmalarının akut fazında kortikosteroid kullanımı, özellikle yüksek doz metilprednizolon, nörolojik iyileşme üzerindeki potansiyel faydaları nedeniyle uzun yıllar boyunca tartışma konusu olmuştur (Bracken, 2000; Bracken, 2001). NASCIS (National Acute Spinal Cord Injury Study) çalışmaları, yaralanmadan sonraki ilk 8 saat içinde başlandığında bazı nörolojik iyileşme potansiyelinin olduğunu öne sürmüştür. Bu durum, kortikosteroidlerin iskemi, inflamasyon ve oksidatif stres gibi

ikincil hasar süreçlerini azaltarak nöronal ölümü ve fonksiyonel kaybı sınırlayabileceği düşüncesine dayanıyordu (Bracken, 2000).

Ancak, bu faydaların sınırlı olması ve gastrointestinal kanama ile enfeksiyon riskinde artış gibi ciddi yan etkilerin bulunması nedeniyle, güncel kılavuzlar genellikle kortikosteroidlerin rutin kullanımını önermemekte veya risk-fayda oranının dikkatlice değerlendirilmesini tavsiye etmektedir (Hurlbert ve ark., 2015; Fehlings ve ark., 2017).

Dolayısıyla, yüksek doz metilprednizolon gibi kortikosteroidlerin uygulanması, bu potansiyel riskler göz önünde bulundurularak dikkatle değerlendirilmelidir.

3.6.3. Cerrahi Girişim

Spinal kord yaralanmalarında cerrahi girişim, spinal instabilite, omurilik basısı (kompresyon) veya omurga kırığı durumlarında gerekli olabilir. Bu müdahalenin temel amacı, mekanik baskının ortadan kaldırılması ve omurganın stabil hale getirilmesidir (Fehlings ve ark., 2012).

Cerrahi kararı; yaralanmanın tipi, nörolojik durum, görüntüleme bulguları ve hastanın genel sağlık durumu dikkate alınarak verilir (Fehlings ve ark., 2017). Uygulanan cerrahi teknikler arasında laminektomi (omurganın bir kısmının çıkarılması), dekompresyon (basının azaltılması) ve spinal füzyon (omurga segmentlerinin birleştirilmesi) bulunur.

Dekompresyon ve stabilizasyon (vertebral füzyon veya enstrümantasyon ile) operasyonları, ikincil hasarı azaltma ve nörolojik iyileşme için kritik olabilir. Özellikle erken cerrahi dekompresyonun (genellikle ilk 24 saat içinde yapılması), nörolojik iyileşme potansiyelini artırdığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Badhiwala ve ark., 2020).

3.6.4. Medikal Sağaltım

Spinal kord yaralanması sonrası medikal sağaltım, kapsamlı ve çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Akut dönemde hemodinamik stabilizasyon sağlanması yanı sıra, bir dizi başka hedef de bulunur.

Medikal tedavinin ana bileşenleri ve yönetim gerektiren komplikasyonlar şunlardır:

- **İkincil Hasarı Hedefleyen Nöroprotektif Ajanlar:** Her ne kadar henüz klinik pratikte yaygın olmasalar da ikincil hasarı azaltmaya yönelik nöroprotektif ajanlar araştırma aşamasındadır (Ghasemi ve ark., 2019).
- **Ödem Kontrolü:** Yaralanma bölgesindeki şişliğin yönetimi, ek hasarı önlemek için önemlidir.
- **Ağrı Yönetimi:** Akut ve kronik ağrı, SKY hastalarında yaygın bir sorundur. Özellikle nöropatik ağrı, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir ve uzun süreli medikal tedavi gerektirebilir (Baastrup ve Finnerup, 2008).
- **Spastisite Tedavisi:** Kaslarda istemsiz kasılma ve sertleşme olan spastisite, motor fonksiyonu daha da bozabilir ve tedavi edilmesi gerekir (Baastrup ve Finnerup, 2008).
- **Otonomik Disfonksiyon Yönetimi:** Mesane ve bağırsak disfonksiyonları, kardiyovasküler instabilite gibi otonomik sinir sistemi sorunları, SKY sonrası sık görülen ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kronik komplikasyonlardır ve özel yönetim stratejileri gerektirir (Baastrup ve Finnerup, 2008; Harrop ve ark., 2001).

Ayrıca, yaralanmayı takiben gelişebilecek çeşitli komplikasyonların önlenmesi için farmakolojik tedavi planı oluşturulmalıdır:

- **Enfeksiyonlar:** Özellikle idrar yolu enfeksiyonları ve diğer enfeksiyonlar, SKY hastalarında yüksek risk taşır ve uygun antibiyotik veya profilaktik tedavilerle önlenmelidir (Harrop ve ark., 2001).
- **Bası Yaraları:** Hareketsizlik nedeniyle ortaya çıkabilecek bası yaralarının önlenmesi, düzenli pozisyon değişiklikleri ve cilt bakımı ile birlikte farmakolojik destek gerektirebilir (Harrop ve ark., 2001).
- **Pulmoner Emboli:** Yatağa bağımlılık ve venöz staz nedeniyle artan pulmoner emboli riski, antikoagülanlarla yönetilmelidir (Harrop ve ark., 2001).

3.6.5. Rehabilitasyon, Fizyoterapi ve Destekleyici Bakım

Spinal kord yaralanması yönetiminde rehabilitasyon, yaralanmanın akut döneminden başlayarak ömür boyu devam eden ve hastaların maksimum fonksiyonel bağımsızlığa ulaşmasını sağlamayı hedefleyen temel bir süreçtir (SCIR rehab, 2021). Bu multidisipliner süreç; fiziksel terapi, mesleki terapi, psikolojik destek ve sosyal adaptasyonu içerir (Kirshblum ve ark., 2011).

Rehabilitasyonun Temel Bileşenleri

- **Fizyoterapi:** Kas gücünü korumak ve artırmak, eklem hareket açıklığını sürdürmek, spastisiteyi yönetmek ve motor becerileri geliştirmek için özel egzersiz programları (kuvvetlendirme, denge, yürüme eğitimi) uygulanır. Özellikle fizyoterapistler tarafından uygulanan bu egzersizler, motor fonksiyonların geri kazanımında büyük rol oynar (Kirshblum ve ark., 2011; Wernig ve Muller, 1992).
- **Ergoterapi:** Günlük yaşam aktivitelerinde (giyinme, yemek yeme, kişisel hijyen) bağımsızlığı artırmak, adaptif ekipman kullanımı ve çevresel modifikasyonlar konusunda eğitim verir.

- **Destekleyici Bakım:** SKY sonrası gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi ve yönetimi, destekleyici bakımın önemli bir parçasıdır. Bu kapsamda bası yaralarının önlenmesi ve tedavisi, mesane ve bağırsak yönetimi, solunum yönetimi, psikolojik destek ve cinsel sağlığın korunması gibi konular yer alır.

Spinal kord yaralanması sonrası medikal sağaltım, akut dönemde hemodinamik stabilizasyonu sağlamanın yanı sıra, ikincil hasarı hedefleyen nöroprotektif ajanlar (henüz klinik pratikte yaygın değildir), ödem kontrolü, ağrı yönetimi ve spastisite tedavisi gibi geniş bir alanı kapsar (Baastrup ve Finnerup, 2008; Ghasemi ve ark., 2019). Nöropatik ağrı, kas spastisitesi, mesane ve bağırsak disfonksiyonu gibi kronik komplikasyonlar, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli sorunlardır ve uzun süreli medikal tedavi gerektirebilir.

Bu süreçte fizyoterapist, ergoterapist, hemşire, sosyal hizmet uzmanı, psikolog gibi çeşitli alanlardan uzmanların yer aldığı multidisipliner bir ekip birlikte çalışır.

3.6.6. Spinal Kord Yaralanması Tedavisinde Egzersizin Rolü

Spinal kord yaralanması, bireylerde motor, duyuşal ve otonom işlev kayıplarına yol açarak yaşam kalitesini önemli ölçüde düşüren ciddi bir durumdur. Egzersiz, SKY sonrası rehabilitasyonun temel bir bileşenidir ve hem nörolojik iyileşmeyi teşvik etmek hem de ikincil komplikasyonları önlemek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Dromerick ve ark., 2006; Frotzler ve ark., 2008). Egzersiz, nöroplastisiteyi uyararak iyileşme sürecine doğrudan katkıda bulunur (Terson de Paleville ve ark., 2013).

Egzersizin Çok Yönlü Faydaları

Düzenli egzersiz, SKY hastalarında birçok olumlu etki yaratır:

- **Kas Atrofisini Azaltma ve Gücü Artırma:** Felçli kaslarda bile pasif veya aktif egzersizler, kas kütlelerinin korunmasına ve kalan kas gücünün artırılmasına

yardımcı olur. Kas kuvvetini ve kardiyorespiratuvar kapasiteyi artırır (Terson de Paleville ve ark., 2013).

- **Kardiyovasküler Sağlığı İyileştirme:** SKY hastalarında sık görülen kardiyovasküler komplikasyon riskini azaltır (Tjepkema-Cloostermans ve ark., 2017).
- **Kemik Yoğunluğunu Koruma:** Özellikle alt ekstremitelerde kemik erimesini yavaşlatır (Jiang, 2006).
- **Nöroplastisiteyi Destekleme:** Egzersiz uygulamaları; pasif hareketlerden aktif dirençli egzersizlere, fonksiyonel elektrik stimülasyonu (FES) destekli yürüyüş programlarından lokomotor eğitime kadar geniş bir yelpazede yer alır. Bu uygulamalar nöroplastisiteyi tetikleyerek spinal düzeydeki nöronal yeniden yapılanmayı destekler (Edgerton ve ark., 2006). Düzenli yapılan egzersizin sinaptik iletim mekanizmalarını geliştirdiği, motor nöron eksitabilitesini artırdığı ve spinal reflekslerde olumlu değişikliklere neden olduğu hayvan modelleri ve insan klinik çalışmalarında gösterilmiştir (Roy ve ark., 2002; Côté ve ark., 2017). Özellikle fonksiyonel yürüyüş eğitimleri, propriyoseptif girdiler yoluyla spinal ağları aktive ederek motor çıktının iyileştirilmesine katkıda bulunur.
- **Psikolojik İyi Oluşu Artırma:** Depresyon ve anksiyeteyi azaltarak yaşam kalitesini iyileştirir (Perrier ve ark., 2018), aynı zamanda psikolojik iyilik hali üzerinde de olumlu etkiler yaratır (Terson de Paleville ve ark., 2013).
- **Hücrel ve Rejeneratif Süreçleri Hızlandırma:** Egzersiz, inflamatuvar belirteçlerin azalmasını ve nörotrofik faktörlerin (BDNF, GDNF) artışını sağlayarak rejeneratif süreçleri hızlandırabilir (Gómez-Pinilla ve ark., 2002). Bu nedenle egzersiz, yalnızca mekanik bir uyarı değil, aynı zamanda hücrel düzeyde iyileşmeyi tetikleyen güçlü bir terapötik müdahaledir.

- **İrisin Salgılanmasını Tetikleme:** Egzersiz, kaslardan salgılanan İrisin gibi miyokinlerin seviyelerini artırarak, nöroprotektif ve anti-inflamatuar etkilerle spinal kord iyileşmesine dolaylı olarak katkıda bulunabilir (Bostrom ve ark., 2012). Bu, bazı tez çalışmalarının önemli bir dayanak noktasıdır.

Egzersiz Reçetesi ve Multidisipliner Yaklaşım

Bireyselleştirilmiş egzersiz reçeteleri, hastanın yaralanma seviyesi, nörolojik durumu ve genel sağlık durumu göz önünde bulundurularak planlanmalıdır. Egzersizin sıklığı, şiddeti ve süresi iyileşme sürecini doğrudan etkileyebileceği için multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmelidir (Griffin ve ark., 2009). Bu ekip, fizyoterapist, ergoterapist, hemşire, sosyal hizmet uzmanı ve psikolog gibi uzmanlardan oluşur.

Sonuç olarak, spinal kord yaralanmalarında egzersiz uygulamaları yalnızca kas-iskelet sistemi üzerine değil, aynı zamanda sinir sisteminde de önemli etkiler oluşturarak nörolojik iyileşmeyi desteklemekte, yaşam kalitesini artırmakta ve uzun dönem komplikasyon riskini azaltmaktadır.

3.6.7. Spinal Kord Yaralanmalarında Deneysel Tedavi Yaklaşımları

Spinal kord yaralanmaları, motor ve duyu fonksiyonlarında kalıcı kayıplara neden olabilen ciddi nörolojik bozukluklardır. Günümüzde klinik uygulamada kullanılan tedavi yöntemlerinin çoğu destekleyici niteliktedir ve sinir dokusunun rejenerasyonunu teşvik etmekte yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, son yıllarda deneysel tedavi yaklaşımlarına yönelik çalışmalar büyük önem kazanmıştır. Bu yaklaşımlar, SKY sonrası fonksiyonel iyileşmeyi sağlamayı ve nörolojik kayıpları en aza indirmeyi hedeflemektedir.

Başlıca Deneysel Tedavi Yöntemleri

Deneysel tedavi yaklaşımları arasında geniş bir yelpazede farklı stratejiler yer almaktadır (Assinck ve ark., 2017).

- **Kök Hücre Tedavileri:** Bu tedaviler, hasarlı bölgede nöronal farklılaşmayı ve nöral ağların yeniden yapılandırılmasını hedefler. Özellikle mezenkimal kök hücreler (MSC), nörotrofik faktörlerin salınımını artırarak onarıcı süreci desteklemektedir (Cummings ve ark., 2005).
- **Gen Tedavileri:** Gen tedavileri, büyüme faktörleri (BDNF, NT-3 gibi) veya inhibitör moleküllerin (Nogo-A) ekspresyonunu düzenleyerek nöronal plastikiteyi artırmayı amaçlar. Bu tedavilerde, viral vektör sistemleri aracılığıyla hasarlı spinal kord bölgesine doğrudan gen aktarımı yapılmaktadır (Wang ve ark., 2018).
- **Biyomühendislik Tabanlı Yaklaşımlar:** Biyomühendislik uygulamaları, sinir dokusunun rejenerasyonu için 3 boyutlu yapılarla fiziksel destek sunar. Özellikle kollajen bazlı hidrojel sistemleri, kök hücrelerin tutunmasını ve çoğalmasını desteklemektedir (Tian ve ark., 2018). Bu kategoriye biyomateryaller ve doku mühendisliği de dahildir.
- **Farmakolojik Ajanlar:** Antioksidanlar, antiinflamatuvarlar ve iyon kanal modülatörleri gibi farmakolojik ajanlar, ikincil hasar mekanizmalarını baskılamak amacıyla test edilmektedir. Minosiklin gibi bazı ajanların, mikroglial aktiviteyi azaltarak nöronal ölüm riskini düşürebileceği gösterilmiştir.
- **Egzersiz Temelli Nöro-rehabilitasyon Uygulamaları:** Egzersizin nöroplastisiteyi uyarak iyileşme sürecine katkıda bulunduğu, kas kuvvetini ve kardiyorespiratuvar kapasiteyi artırdığı, aynı zamanda psikolojik iyilik hali üzerinde de olumlu etkiler yarattığı bilinmektedir.

Gelecek Perspektifi

Deneysel tedavilerin birçoğu hayvan modellerinde umut verici sonuçlar göstermiş olsa da insanlarda uygulanabilirliği, güvenliği ve etkinliği açısından daha fazla klinik

çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar, SKY hastaları için daha etkili tedavi seçenekleri geliştirme potansiyeli taşımaktadır.

3.7. İrisin Hormonu

3.7.1. Tarihçesi ve İsimlendirme

İrisin, FNDC5 (Fibronectin Tip III Domain İçeren 5 protein) geninden türeyen ve kaslardan salgılanan bir miyokin olarak tanımlanan bir hormondur. Özellikle enerji metabolizması, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif bozukluklar üzerindeki potansiyel etkileriyle son yıllarda yoğun ilgi görmüştür (Bostrom ve ark., 2012). Egzersizle indüklenen salınımı nedeniyle "egzersiz hormonu" olarak da anılmaktadır.

İrisin hormonu, ilk kez 2012 yılında Bostrom ve arkadaşları tarafından Nature dergisinde yayımlanan bir makalede keşfedilmiştir (Bostrom ve ark., 2012). Bu çalışmada, PGC1- α (Peroksizom Proliferatörle Aktive Olan Reseptör Gama Koaktivatörü 1-alfa) transkripsiyonel koaktivatörünün aktive edilmesiyle kaslardan salgılanan ve beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ benzeri (beigeing/browning) gelişimini tetikleyerek termogenezi artıran yeni bir protein olduğu gösterilmiştir.

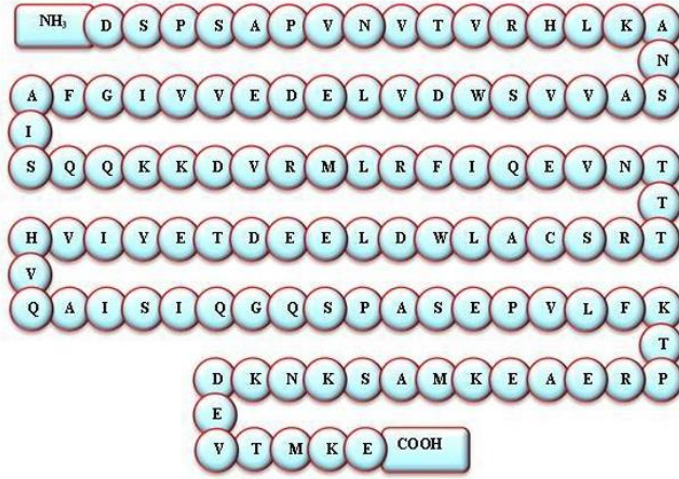
Hormona "İrisin" adı, Yunan mitolojisindeki mesajcı tanrıça İris'ten esinlenilerek verilmiştir. Bu isimlendirme, İrisin'in kaslardan diğer dokulara bir "haberci" gibi görev yapması ve bu dokular arasında "mesaj" taşınması nedeniyle mitolojik figüre benzetilmiştir (Bostrom ve ark., 2012). İrisin, egzersize bağlı olarak iskelet kaslarından salınan FNDC5 adlı transmembran proteinin proteolitik yıkımıyla oluşur.

3.7.2. Biyokimyasal Yapısı ve Etkileri

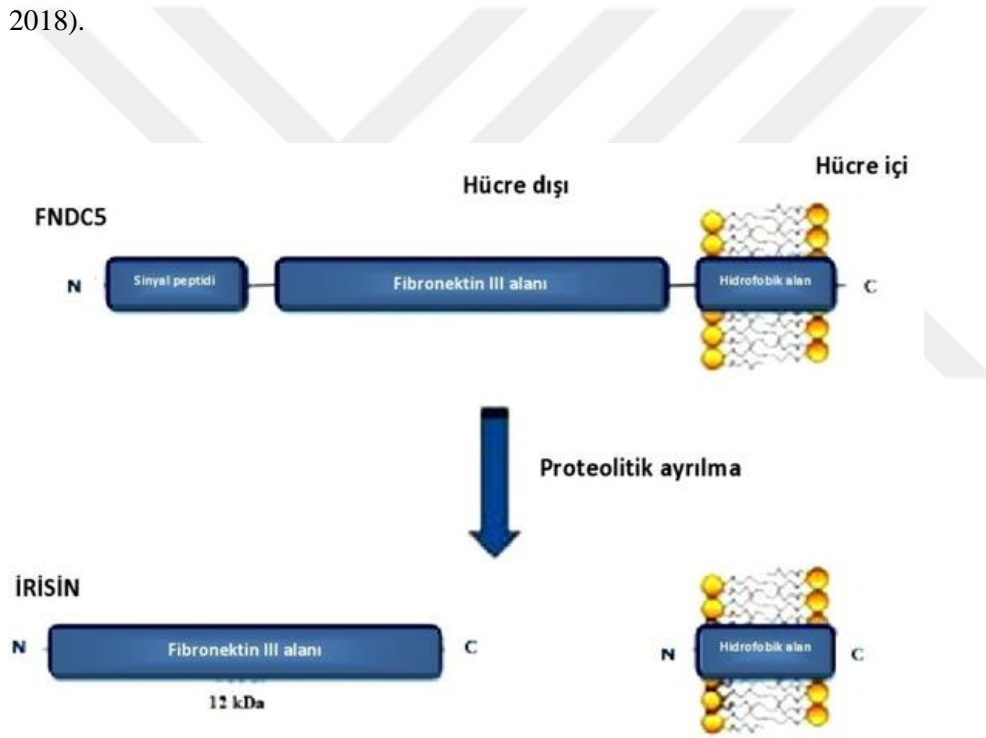
İrisin, 112 amino asit uzunluğunda bir protein olan FNDC5'in proteolitik olarak parçalanmasıyla oluşan 112 amino asitlik bir peptid hormonudur (Şekil 8) (Raschke ve

ark., 2013). FNDC5, transmembran bir proteindir ve irisin olarak bilinen ekstraselüler kısmın salınımı için kesilmesi gerekir. Kas hücrelerinde egzersizle artan PGC-1 α transkripsiyon faktörü ile FNDC5 ekspresyonu artar ve buradan irisinin üretimi sağlanır (Şekil 9) (Raschke ve ark., 2013). Metabolizma üzerinde lipoliz, glikoz homeostazı ve enerji dengesi gibi etkiler göstermektedir. İrisin, dolaşımda glikozilasyonlu formda bulunur ve birçok dokuda etki gösterir (Şekil 10). Başlıca etkileri şunlardır:

- **Enerji Metabolizması:** Beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini (beigeing) indükleyerek termogenezi ve enerji harcamasını artırır. Glikoz ve lipid metabolizmasını düzenler (Bostrom ve ark., 2012; Huh ve ark., 2012).
- **Anti-inflamatuar Etkiler:** Çeşitli hücrel modellerde ve in vivo çalışmalarda inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak anti-inflamatuar özellikler gösterir (Severgali ve ark., 2018).
- **Antioksidan Etkiler:** Oksidatif stresi azaltarak hücreleri hasardan korur (Luo ve ark., 2017).
- **Nöroprotektif Etkiler:** Nöronal hayatta kalımını destekler, nörojenezi ve sinaptogenezi teşvik eder. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ekspresyonunu artırabilir (Moon ve ark., 2013; Wrann ve ark., 2013).



Şekil 8. İrisin hormonunun amino asit dizilimi Fare, sıçan ve insanda dizilim aynıdır (Yalçın, 2018).

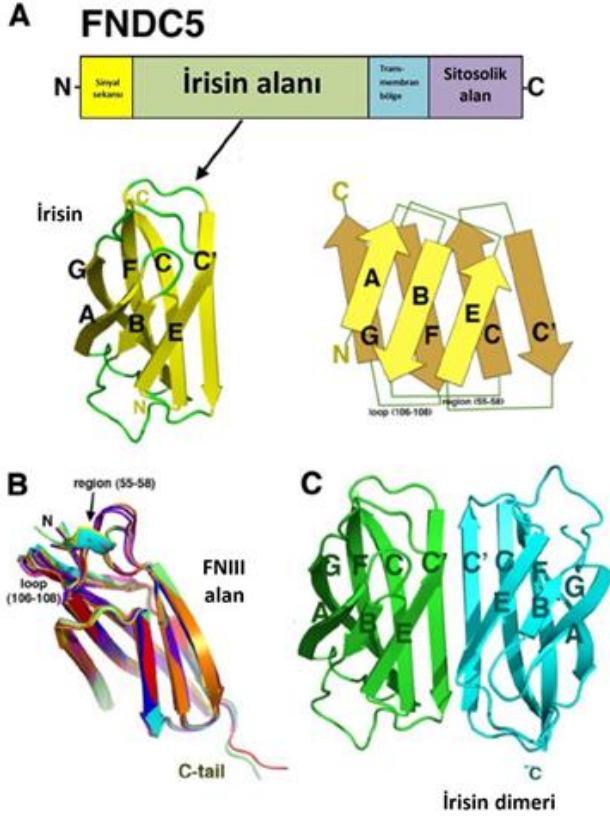


Şekil 9. FNDC5 molekülünün proteolitik parçalanmasıyla irisinin oluşumu (Boström ve ark., 2012).

3.7.3. İrisin Reseptörü

İrisin için spesifik bir membran reseptörü uzun süre tam olarak tanımlanamamış olsa da son çalışmalar α V/ β 5 integrin reseptör kompleksinin irisin için bir reseptör olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir (Kim ve ark., 2018). Bu reseptör aracılığıyla

irisinin sinyal iletiminin sağlandığı ve hücre adezyonu ile sinyal iletiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu da irisinin hücrel yanıtlarını tetiklemesinde aracılık edebileceği anlamına gelir. Ancak, irisinin birden fazla reseptör veya sinyal yolu üzerinden etki gösterebileceği de düşünülmektedir (Kim ve ark., 2018).



Şekil 10. İrisinin kristal yapısı (Schumacher ve ark., 2013).

3.7.4. Dokulardaki Lokalizasyonu

İrisin ve onun öncüsü olan FNDC5, başta iskelet kası olmak üzere vücudun birçok farklı dokusunda eksprese edilir. İskelet kası, irisinin dolaşımdaki ana kaynağını oluşturur (Aydın ve ark., 2014).

Bununla birlikte, FNDC5/irisinin yalnızca kas dokusunda değil, aynı zamanda aşağıdaki önemli doku ve organlarda da bulunduğu gösterilmiştir:

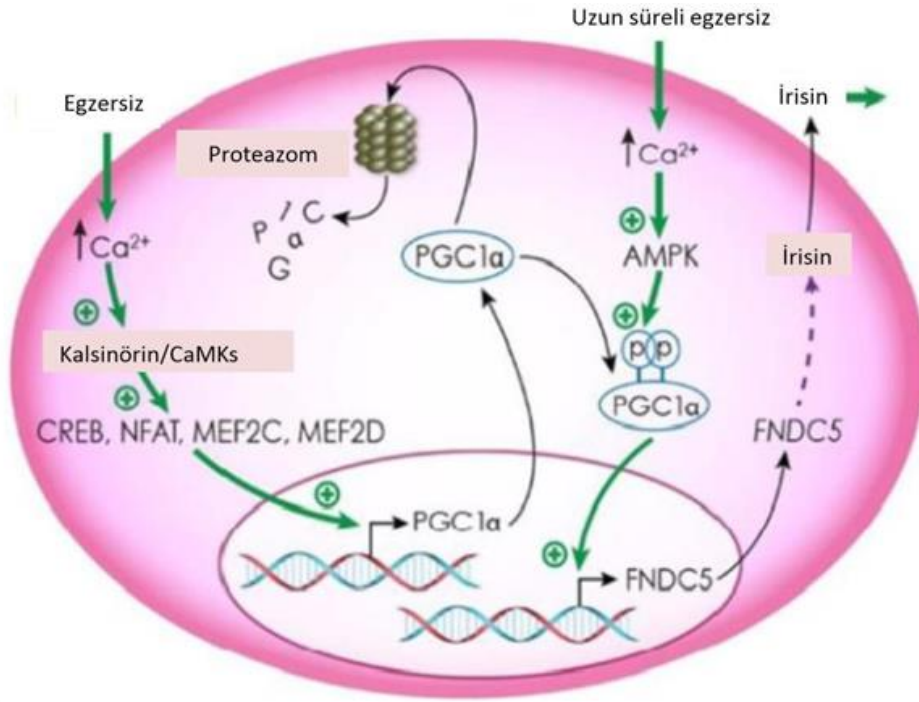
- **Beyin:** Özellikle hipokampus, hipotalamus ve frontal (serebral) korteks gibi bölgelerde yüksek düzeyde ekspresyon gösterir (Huh ve ark., 2012; Rao ve ark., 2014; Aydın ve ark., 2014).
- **Kalp** (Huh ve ark., 2012; Rao ve ark., 2014; Aydın ve ark., 2014).
- **Karaciğer** (Huh ve ark., 2012; Rao ve ark., 2014; Aydın ve ark., 2014).
- **Yağ dokusu** (Huh ve ark., 2012; Rao ve ark., 2014; Aydın ve ark., 2014).
- **Böbrekler** (Rao ve ark., 2014; Albayrak ve ark., 2015).
- **Pankreas** (Aydın ve ark., 2014).
- **Kemikler** (Huh ve ark., 2012).
- **Spinal kord** (Albayrak ve ark., 2015).

Bu geniş dağılım, irisinin sadece egzersizle ilişkili metabolik etkilerde değil, aynı zamanda sistemik ve lokal düzeyde çok çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynadığını düşündürmektedir.

3.7.5. *Sentezi ve Salgılanması*

İrisin, iskelet kası hücrelerinde FNDC5 geni tarafından sentezlenen bir transmembran protein olarak üretilir. Bu süreçte, PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) önemli bir rol oynar; PGC-1 α , FNDC5 geninin ekspresyonunu artıran güçlü bir transkripsiyonel koaktivatördür (Bostrom ve ark., 2012).

Kas kontraksiyonları ve egzersiz sırasında PGC-1 α ekspresyonu artar, bu da FNDC5 üretimini tetikler ve dolayısıyla irisin salgılanmasını hızlandırır (Bostrom ve ark., 2012). FNDC5 proteini sentezlendikten sonra, henüz tam olarak tanımlanmamış bir proteaz enzimi tarafından ekstraselüler domenin proteolitik olarak kesilmesiyle irisin olarak dolaşıma salgılanır (Raschke ve ark., 2013). Salgılanan irisin, hedef organlarda metabolik ve nöroprotektif etkiler gösterir (Şekil 11).



Şekil 11. İrisin sentezi ve salımı için önerilen mekanizma (Norheim ve ark., 2014; B. Xu, 2013).

3.7.6. Etki Mekanizması

İrisinin etki mekanizması karmaşıktır ve hedef dokuya bağlı olarak farklılık gösterebilir. Genel olarak, irisin aşağıdaki ana yollar aracılığıyla fizyolojik etkilerini gösterir:

- **Termogenez ve Enerji Metabolizması:** İrisin, beyaz yağ dokusundaki adipositlerde UCP1 (uncoupling protein 1) geninin ekspresyonunu artırarak kahverengileşmeyi (beigeing) ve mitokondriyal termogenezini teşvik eder. Bu sayede enerji tüketimini yükseltir ve enerji dengesini düzenler (Bostrom ve ark., 2012; Lourenco ve ark., 2019). Hedef dokularda mitokondriyal biyogenezini artırır (Zhang ve ark., 2014).

- **Hücresel Sinyal Yolları Aktivasyonu:** İrisin'in, AMPK (AMP-aktive protein kinaz) ve p38 MAPK (mitogen-activated protein kinaz) gibi önemli hücresel sinyal yollarını aktive ettiği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2014). Ayrıca, MAP Kinaz (ERK, JNK), Akt/mTOR gibi diğer yolları da etkiler. AMPK aktivasyonu, enerji metabolizması ve otofaji gibi süreçlerde rol oynar (Jiang ve ark., 2020).
- **Antioksidan ve Anti-inflamatuar Etkiler:** İrisin, NF- κ B (nükleer faktör kappa-B) sinyal yolunu inhibe ederek pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini azaltır ve anti-inflamatuar özellikler gösterir (Severgali ve ark., 2018; Zhang ve ark., 2014). Aynı zamanda, Nrf2/HO-1 (Nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 / Hem oksijenaz-1) yolunu aktive ederek antioksidan yanıtı güçlendirebilir ve oksidatif stresi azaltarak hücreleri hasardan korur (Luo ve ark., 2017).
- **Nöroprotektif Etkiler ve Sinaptik Plastisite:** İrisin, beyinde, özellikle hipokampusta, BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) ekspresyonunu artırarak nöronal sağkalım, nörogenez ve sinaptogenezi destekler (Wrann ve ark., 2013). Bu etkilerle sinaptik plastisiteyi destekleyerek öğrenme ve bellek fonksiyonlarına katkıda bulunur (Lourenco ve ark., 2019).

3.7.7. *Kandaki Seviyesi ve Ölçüm Yöntemleri*

İrisinin kandaki dolaşım seviyeleri, bireysel farklılıklar, egzersiz durumu, yaş, cinsiyet ve hastalık koşullarına göre değişiklik gösterebilir (Huh ve ark., 2012). Genellikle sağlıklı bireylerde pikomolardan nanomollere kadar değişen konsantrasyonlarda bulunur. Egzersiz sonrası kandaki düzeyleri geçici olarak artmakla birlikte, bireyler arasında bu artışta farklılıklar gözlenmektedir (Polyzos ve ark., 2014).

Ölçüm Yöntemleri

Kandaki irisin seviyeleri, çoğunlukla ticari olarak temin edilebilen Enzim Bağlı İmmünosorbent Analiz (ELISA) kitleleri kullanılarak ölçülür. ELISA kitleleri, irisine özgü antikorlar kullanarak kantitatif ölçüm sağlar (El-Gamal ve ark., 2017). Ancak, kullanılan kitlelerin özgüllüğü ve sonuçların güvenilirliği halen tartışmalı olduğundan (Albrecht ve ark., 2015), farklı kitleler arasında ve farklı laboratuvarlar arasında sonuçlarda tutarsızlıklar olabileceği bildirilmiştir. Bu durum, irisin ölçümünde standardizasyon ihtiyacını vurgulamaktadır.

3.7.8. Egzersiz ile İlişkisi

İrisin, keşfedildiği günden bu yana egzersizle güçlü ilişkisi nedeniyle "egzersiz hormonu" olarak popülerleşmiş ve egzersizin çok sistemli faydalarının önemli bir aracısı olarak kabul edilmiştir (Bostrom ve ark., 2012). İskelet kası, egzersiz sırasında irisin öncüsü olan FNDC5 geninin ekspresyonunu artırarak dolaşımdaki irisin seviyelerinin yükselmesine yol açar. Bu artış, egzersizin tipi, yoğunluğu, süresi ve bireyin antrenman durumu gibi faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilir (Jedrychowski ve ark., 2015; Severinsen ve Pedersen, 2020). Aerobik egzersizler, PGC-1 α aktivitesini artırarak FNDC5 ekspresyonunu ve irisin salınımını tetikler; bu sayede egzersizin metabolik ve nöroplastik etkileri desteklenir (Huh ve ark., 2012).

Egzersiz Tipleri ve İrisin Yanıtı

- **Akut Egzersiz:** Tek bir egzersiz seansı sonrasında irisin seviyelerinde geçici bir artış gözlenir. Bu artış genellikle egzersizin hemen ardından veya birkaç saat içinde zirveye ulaşır ve daha sonra başlangıç seviyelerine döner. Yüksek yoğunluklu interval antrenmanları (HIIT) ve uzun süreli dayanıklılık egzersizleri, akut irisin salınımını en etkili şekilde tetikleyebilir (Trexler ve ark., 2017; Lee ve

ark., 2014). Örneğin, bir maraton koşusu sonrasında irisin düzeylerinde önemli artışlar rapor edilmiştir.

- **Kronik Egzersiz Eğitimi:** Düzenli ve uzun süreli egzersiz eğitiminin dolaşımdaki bazal irisin seviyeleri üzerindeki etkisi daha karmaşıktır. Bazı çalışmalar kronik egzersizle bazal irisin seviyelerinde hafif bir artış veya değişiklik olmadığını gösterirken, bazıları ise belirgin ve kalıcı artışlar bildirmiştir (Lefaucheur ve ark., 2016; Jedrychowski ve ark., 2015). Bu farklılıklar, çalışmanın tasarımına, denek popülasyonuna, egzersiz protokolüne ve ölçüm yöntemlerine bağlı olabilir. Ancak genel kanı, kronik egzersizin irisin aracılığıyla uzun vadeli metabolik ve nörolojik faydalar sağladığı yönündedir.
- **Direnç Egzersizi:** Kas kütlelerini ve gücünü artırmaya yönelik direnç egzersizleri de irisin salınımını uyarır. Kas dokusundaki mikro yırtılmalar ve tamir süreçleri, FNDC5 ekspresyonunu ve irisin üretimini tetikleyebilir (Daskalopoulou ve ark., 2014).
- **Yoğunluk ve Süre:** Egzersiz yoğunluğu ve süresi, irisin salınımını etkileyen önemli faktörlerdir. Genellikle daha yüksek yoğunluklu ve/veya daha uzun süreli egzersizler, daha belirgin irisin artışlarına yol açar (Huh ve ark., 2012; Jedrychowski ve ark., 2015). Ancak, aşırı egzersiz veya yetersiz toparlanma durumlarında irisin yanıtı olumsuz etkilenebilir.

Egzersizle İlişkili İrisin'in Sistemik Faydaları

Egzersizle artan irisin, kaslardan salgılanarak kan dolaşımı yoluyla diğer dokulara ulaşır ve çok çeşitli sistemik faydalara aracılık eder:

- **Metabolik Sağlık:**
 - **Yağ Dokusunun Kahverengileşmesi (Browning):** İrisin, beyaz yağ dokusundaki adipositlerde termojenik bir protein olan UCP1 (Termojenin,

Ayrıştırıcı Protein 1) ekspresyonunu artırarak beyaz yağın kahverengi yağ benzeri adipositlere dönüşümünü (browning veya beigeing) teşvik eder (Şekil 12). Bu süreç, enerjiyi ısı olarak dağıtarak enerji harcamasını artırır ve obezite ile ilişkili metabolik bozukluklara karşı koruyucu etki gösterir (Bostrom ve ark., 2012).

- **İnsülin Duyarlılığı ve Glikoz Metabolizması:** İrisin, karaciğerde glikoz üretimini azaltarak, kaslarda glikoz alımını artırarak ve insülin duyarlılığını iyileştirerek glikoz homeostazını düzenler. Bu etkiler, tip 2 diyabetin önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir rol düşündürmektedir

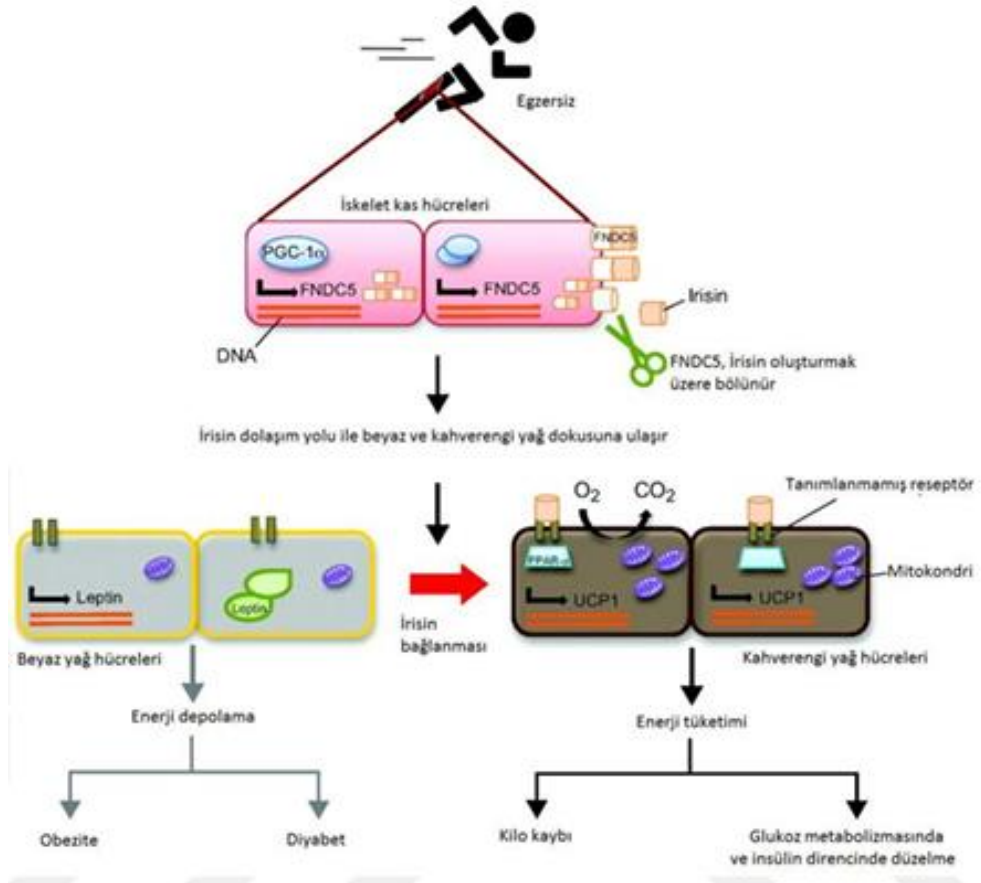
- **Nörolojik ve Bilişsel Fonksiyonlar:**

- Egzersizin beyin sağlığı üzerindeki olumlu etkilerinin önemli bir kısmına iris aracılık edebilir. İrisin'in kan-beyin bariyerini geçebildiği ve beyinde nöroenez, sinaptogenez ve nöroproteksiyonu teşvik ettiği gösterilmiştir (Wrann ve ark., 2013). Özellikle hipokampusta BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) ekspresyonunu artırarak öğrenme, hafıza ve bilişsel fonksiyonları iyileştirebilir (Moon ve ark., 2013).
- Bu durum, spinal kord yaralanması gibi nörolojik hasar durumlarında irisinin potansiyel nöroprotektif rolü için önemli bir temel oluşturur.

- **Kemik Sağlığı:** İrisin'in kemik oluşumunu ve osteoblast aktivitesini artırarak kemik mineral yoğunluğunu iyileştirdiği ve osteoporoz riskini azaltabileceği yönünde kanıtlar bulunmaktadır (Colaianni ve ark., 2015).

- **Kardiyovasküler Sağlık:** İrisin, endotel fonksiyonunu iyileştirerek, inflamasyonu azaltarak ve lipid profilini düzelterek kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etkiler gösterebilir (Zhang ve ark., 2014).

Egzersiz, irisin salınımını tetikleyerek vücudun metabolik, nörolojik ve genel sağlığını destekleyen geniş bir sinyal ağını aktive eder. Bu nedenle, irisin, egzersizin faydalarını taklit eden veya artıran terapötik stratejiler için potansiyel bir hedef olarak görülmektedir.



Şekil 12. Egzersiz ile indüklenen PGC1 α ve irisinin yağ dokusu üzerine olan etkileri (Castillo-Quan, 2011).

3.7.9. Merkezi Sinir Sistemi ile İlişkisi

İrisin'in merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki etkileri son yıllarda önemli bir araştırma alanı hâline gelmiştir. İrisin'in kan-beyin bariyerini geçebildiği ve beyinde FNDC5 ekspresyonu bulunduğu gösterilmiştir (Wrann ve ark., 2013).

MSS üzerindeki başlıca etkileri şunlardır:

- **Nörogenez ve Sinaptogenez:** Özellikle hipokampusta yeni nöron oluşumunu (nörogenez) ve sinaptik plastisiteyi teşvik ederek öğrenme ve hafıza fonksiyonlarını iyileştirebilir (Lourenco ve ark., 2019; Wrann ve ark., 2013). Bu süreçte hipokampusta BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) ekspresyonunu artırır.
- **Nöroproteksiyon:** İnflamasyon, oksidatif stres ve apoptozu (programlı hücre ölümü) azaltarak nöronları iskemik hasar, Alzheimer ve Parkinson hastalık modellerinde koruyabilir (Moon ve ark., 2013; Li ve ark., 2017; Wang ve Pan, 2016).
- **Depresyon ve Anksiyete:** Antidepresan ve anksiyolitik etkiler göstererek ruh halini iyileştirebilir ve depresyon gibi bozukluklarda potansiyel terapötik ajan olarak araştırılmaktadır (Lourenco ve ark., 2019; Wang ve Pan, 2016)

3.8. İrisin Hormonunun Spinal Kord Yaralanması Üzerine Etkileri

Spinal kord yaralanması, primer travmayı takiben başlayan ve ikincil hasar mekanizmalarının ilerlemesiyle karakterize edilen yıkıcı bir nörolojik durumdur (Fehlings ve ark., 2017). Bu ikincil hasar süreçleri (iskemi, eksitotoksisite, inflamasyon, oksidatif stres ve apoptoz), sinir dokusu kaybını artırarak kalıcı fonksiyonel defisitlere yol açar (Tator, 1995; Hall ve Trope, 2005). Son yıllarda, egzersizle ilişkili bir miyokin olan İrisin'in, nöroprotektif ve nörorejeneratif potansiyeli nedeniyle Merkezi Sinir Sistemi (MSS) hasarlarında, özellikle spinal kord yaralanmasında, terapötik bir ajan olarak araştırılması büyük ilgi görmüştür (Moon ve ark., 2013; Wrann ve ark., 2013).

3.8.1. Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

İrisin, sinir sistemi üzerinde doğrudan nöronal sağkalım, nörogenez, sinaptogenez ve gliyal hücre fonksiyonlarının modülasyonu yoluyla etkilerini gösterir. Bu etkiler, spinal kord yaralanması sonrası ikincil hasarı hafifletme ve nöronal iyileşmeyi destekleme potansiyeli sunar:

- **Anti-inflamatuar Etki:** SKY sonrası mikroglia ve astrositlerin aşırı aktivasyonu ile karakterize şiddetli bir inflamatuvar yanıt gelişir ve bu durum nöronal hasarı artırır (Pineau ve ark., 2010). İrisin'in, pro-inflamatuar sitokinlerin (örn. TNF- α , IL-1 β , IL-6) üretimini azaltarak ve anti-inflamatuar sitokinlerin (örn. IL-10) salınımını artırarak inflamasyonu modüle ettiği gösterilmiştir (Severgali ve ark., 2018; Jiang ve ark., 2020). Bu, inflamasyonun tetiklediği nöronal ölümün ve doku yıkımının önlenmesine katkıda bulunur.
- **Antioksidan Etki:** Oksidatif stres, SKY patofizyolojisinde kritik bir rol oynar; aşırı reaktif oksijen ve nitrojen türleri (ROS/RNS) hücre zarlarına, proteinlere ve DNA'ya zarar verir (Al-Khairi ve ark., 2021). İrisin'in, endojen antioksidan enzimlerin (örn. süperoksit dismutaz- SOD, katalaz) aktivitesini artırarak ve Nrf2/HO-1 (Nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 / Hem oksijenaz-1) sinyal yolunu aktive ederek oksidatif stresi azalttığı bildirilmiştir (Luo ve ark., 2017; Su ve ark., 2014). Bu mekanizma, serbest radikal hasarından hücreleri koruyarak nöronal ve gliyal sağkalımını iyileştirir.
- **Anti-apoptotik Etki:** SKY sonrası apoptoz, nöronlarda ve oligodendrositlerde görülen önemli bir ikincil hasar mekanizması olup, fonksiyonel kayba önemli ölçüde katkıda bulunur (Ozdemir ve ark., 2015). İrisin'in, BCL-2 gibi anti-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu artırıp Bax ve kaspaz-3 gibi pro-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu azaltarak apoptozu inhibe ettiği tespit edilmiştir (Gao

ve ark., 2016; Kong ve ark., 2016). Bu etki, hasarlı spinal kord dokusundaki hücre kaybını en aza indirmeye yardımcı olur.

- **Nörogenez ve Sinaptogenez:** Egzersizle indüklenen irisin, hipokampusta BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) ekspresyonunu artırarak nörogenez (yeni nöron oluşumu) ve sinaptogenezi (yeni sinaps oluşumu) teşvik ettiği gösterilmiştir (Wrann ve ark., 2013). Bu mekanizmaların, spinal kord hasarı sonrası hasarlı nöral devrelerin yeniden yapılandırılmasına ve adaptif plastisiteye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Li ve ark., 2017). İrisin'in kan-beyin bariyerini geçerek hipokampusta nörogenezi desteklemesi ve sinaptik plastisiteyi artırması, depresyon, anksiyete ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde potansiyel faydalar sağlamaktadır (Lourenco ve ark., 2019).

3.8.2. Sinir İletimi ve Nörolojik Fonksiyonlara Etkisi

İrisin, spinal kord yaralanmalarında sinir iletimini destekleyerek motor ve duyuşal fonksiyonların yeniden kazanımında önemli bir rol oynar. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, irisin uygulamasının aksiyon potansiyeli iletimini iyileştirdiği ve sinaptik etkinliği artırdığını bildirmiştir (Liu ve ark., 2021). İrisin, nöron membran potansiyelini stabilize eder ve nörotransmitter salınımını optimize ederek sinaptik iletimi iyileştirir; bu durum refleks yanıtlarının düzenlenmesinde de etkili olabilir (Peng ve ark., 2020).

İrisin'in SKY sonrası sinir iletimi üzerindeki potansiyel etkileri, nöronal sağkalım, miyelin bütünlüğü ve aksonal rejenerasyon üzerindeki olumlu etkileri aracılığıyla gerçekleşir. Hasarlı sinir yollarının fonksiyonel iyileşmesi, sinyal iletim hızının ve gücünün artmasıyla doğrudan ilişkilidir.

- **Aksonal Büyüme ve Rejenerasyon:** Spinal kord hasarı sonrası aksonların rejenerasyonu, gliyal skar oluşumu ve inhibitör moleküller nedeniyle sınırlıdır

(Silver ve Miller, 2004). İrisin'in nörotrofik faktörlerin (örn. BDNF, NGF) salınımını artırarak veya doğrudan nöronlar üzerindeki etkileriyle aksonal büyüme teşvik edebileceği düşünülmektedir (Li ve ark., 2017). Bu, hasarlı sinir yollarının yeniden bağlanması ve işlevselliğinin geri kazanılması için kritik öneme sahiptir.

- **Miyelin Bütünlüğünün Korunması/Restorasyonu:** Oligodendrositler, spinal kord yaralanmasında hassas hücrelerdir ve ölümleri miyelin kaybına ve sinir iletim hızında ciddi azalmalara yol açar (Ludwin, 2017). İrisin'in, oligodendrosit sağkalımını ve farklılaşmasını destekleyerek miyelin yenilenmesine katkıda bulunabileceği yönünde öncü bulgular mevcuttur (He ve ark., 2023). Sağlam bir miyelin kılıf, sinir iletiminin verimliliği için hayati öneme sahiptir.
- **Kan-Beyin Bariyeri Bütünlüğü:** Spinal kord yaralanması sonrası kan-beyin bariyerinin bozulması, inflamatuvar hücrelerin ve toksik maddelerin merkezi sinir sistemine (CNS) girmesine izin vererek ikincil hasarı artırır (Zhang ve ark., 2013). İrisin'in kan-beyin bariyeri bütünlüğünü koruyucu etkileri olduğu ve bu sayede hasarın yayılmasını engelleyebileceği öne sürülmüştür (Zou ve ark., 2020). Bu, sinir dokusunun mikro çevresinin stabilizasyonuna katkıda bulunur.

3.8.3. Motor ve Duyusal Bozukluklardaki Rolü

İrisin uygulaması, spinal kord hasarı sonrasında görülen motor disfonksiyonları azaltabilir. Motor ünitenin yeniden aktivasyonu ve duyu yollarının düzenlenmesi ile fonksiyonel iyileşmeye katkı sağlar. Bu etkiler, egzersizle birlikte sinerjik şekilde artabilir (Peng ve ark., 2019). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, irisin tedavisinin motor fonksiyon kaybının azalmasına ve duyu geri kazanımına katkıda bulunduğu, kas tonusu ve hareketlilikte anlamlı iyileşmeler gözlemlendiği bildirilmiştir (Liu ve ark., 2022).

İrisin'in spinal kord yaralanması sonrası motor ve duyuşal bozuklukların iyileşmesi üzerindeki etkileri, daha önce bahsedilen hücreşel ve moleküler mekanizmaların davranışşal çıktılarına yansımasıdır. Deneysel çalışmalarda bu iyileşmeler, standart davranışşal değerlendirme testleri ile objektif olarak ölçölür.

- **Motor Fonksiyonel İyileşme:** Spinal kord yaralanması sonrası motor fonksiyonel kayıp, hastaların yaşam kalitesini en çok etkileyen sonuçtur (Kirshblum ve ark., 2011). Birçok deneysel çalışmada, irisin uygulamasının, motor skorlamalarda (örn. Basso, Beattie, Bresnahan-BBB lokomotor skorlama) önemli iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir (Jiang ve ark., 2020; Al-Gayyar ve ark., 2021). Bu, özellikle hayvan modellerinde arka bacak hareketleri, koordinasyon ve dengede belirgin düzelmeler olarak gözlemlenmiştir. Bu iyileşmeler, irisinin nöroprotektif ve rejeneratif etkilerinin birleşik sonucudur.
- **Duyusal Fonksiyonel İyileşme:** Motor kayıplara sıklıkla eşlik eden duyuşal bozukluklar (ağrı, dokunma, sıcaklık algısı kaybı) da SKY hastaları için önemli bir problemdir (Aminoff, 2018). İrisin'in, duyuşal yollar üzerindeki olumlu etkileri aracılığıyla (örn. aksonal bütünlüğün korunması, nöropatik ağrının azaltılması) duyuşal fonksiyonların kısmen geri kazanılmasına katkıda bulunabileceği düşünölmektedir (Li ve ark., 2017). Nöropatik ağrı, SKY sonrası sık görölen ve yaşam kalitesini düşüren kronik bir sorundur; irisinin anti-inflamatuar ve antioksidan etkileri aracılığıyla bu ağrıyı azaltma potansiyeli de bulunmaktadır (Luo ve ark., 2017).

3.8.4. Elektrofizyolojik Değişiklikler Üzerindeki Etkisi

Elektrofizyolojik değerlendirme yöntemleri, spinal kord yaralanması sonrası sinir iletim yollarındaki fonksiyonel bozuklukları objektif ve nicel olarak ölçmek için kritik

araçlardır. İrisin'in spinal kord yaralanması üzerindeki etkilerinin bu yöntemlerle gösterilmesi, tedavinin etkinliğinin doğrudan bir kanıtı olacaktır. Elektrofizyolojik testlerde irisin uygulamasının H-refleksi (Hoffman Refkelsi), MUP (Motor Uyarılmış Potansiyeller) ve SUP (Duyusal Uyarılmış Potansiyeller) parametrelerinde anlamlı iyileşmelere yol açtığı görülmüştür. Özellikle H-refleks latansındaki azalma ve amplitüd artışı, spinal reflekslerin daha etkin çalıştığını ve spinal plastisiteyi ile sinaptik yanıtları destekleyici yönde etkileşim olduğunu göstermektedir (Zhang ve ark., 2022; Wang ve ark., 2023).

- **Duyusal Uyarılmış Potansiyeller (SUP) Üzerindeki Etkisi:** SUP'lar, duyusal iletim yollarının (özellikle dorsal kolonların) bütünlüğünü yansıtır (Nuwer, 1998). Spinal kord yaralanması, SUP dalgalarının latansında uzamaya (sinyalin hedefe daha geç ulaşması) ve/veya amplitüdünde (dalga büyüklüğü) azalmaya veya tamamen kaybolmasına yol açar (Kim ve ark., 2014).

İrisin uygulamasının, hasarlı hayvan modellerinde SUP latansını kısaltarak ve/veya amplitüdü artırarak duyusal sinir iletimini iyileştirebileceği öngörülmektedir. Bu, irisinin duyusal iletim yollarındaki demyelinizasyonu azaltması, aksonal hasarı sınırlaması ve nöronal sağkalımı desteklemesi ile ilişkili olabilir.

- **Motor Uyarılmış Potansiyeller (MUP) Üzerindeki Etkisi:** MUP'lar, motor iletim yollarının (özellikle kortikospinal yolun) bütünlüğünü değerlendirir (Chen, 2004). SKY sonrası MUP'larda da benzer şekilde latans uzaması ve/veya amplitüd azalması görülür (Tüfekçi ve ark., 2017). İrisin'in, motor nöronların sağkalımını artırması, aksonal rejenerasyonu teşvik etmesi ve miyelin hasarını azaltması gibi mekanizmalar aracılığıyla MUP latansını kısaltarak ve/veya amplitüdü artırarak motor sinir iletimini iyileştirmesi beklenmektedir. Bu elektrofizyolojik iyileşmeler, hayvanların gözlemlenen motor fonksiyonel düzelmeleriyle korele olacaktır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde (FÜDAM) yapılmıştır. Tüm çalışmalar Fırat Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik No: 2021/15).

4.1. Deneysel Hayvanları

Bu çalışmada, ortalama vücut ağırlığı 200 ± 2.5 gram olan, yaklaşık 2 aylık Sprague Dawley (SD) ırkına ait erkek sıçanlar kullanılmıştır. Deneysel hayvanları, Fırat Üniversitesi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (FÜDAM) bünyesindeki standart laboratuvar koşullarında barındırılmıştır. Ortam sıcaklığı $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ve bağıl nem oranı $\%55 \pm 5$ seviyelerinde sabit tutulmuş; aydınlatma düzeni ise 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsüne göre ayarlanmıştır. Hayvanlar, deney süresince standart pelet yem ve içme suyuna ad libitum olarak erişim sağlamıştır. Tüm uygulamalar sırasında, hayvan refahı ön planda tutulmuş ve bakım süreçleri ulusal ve uluslararası etik ilkeler doğrultusunda dikkatle yürütülmüştür.

4.1.1. Deneysel Grupları

Deneysel hayvanları, randomize olarak 4 ana gruba ayrılmıştır ve her grupta 8 hayvan bulunmaktadır:

- **1.Kontrol Grubu (n=8):** Bu gruptaki hayvanlara herhangi bir cerrahi girişim veya spinal kord yaralanması uygulanmamış, sadece genel anestezi ve elektrofizyolojik ölçümler için ilgili hazırlıklar yapılmıştır.
- **2.Sham Kontrol Grubu (laminektomi) (n=8):** Bu gruptaki hayvanlara spinal kord yaralanması uygulanmamış, ancak spinal kord hasarı prosedürünü taklit eden

tüm cerrahi adımlar (laminektomi dahil) uygulanmış, ancak spinal korda herhangi bir travma verilmemiştir.

- **3.SKY Modeli + Deiyonize Su Grubu (n=8):** Bu gruptaki hayvanlara laminektomi sonrası spinal kord hasarı oluşturulmuş ve sonrasında günlük olarak deiyonize su (irisin çözücüsü) verilmiştir. Bu grup, irisin dışındaki diğer tüm faktörlerin etkisini kontrol etmek için kullanılmıştır.
- **4.SKY Modeli + İrisin Grubu (n=8):** Bu gruptaki hayvanlara cerrahi olarak laminektomi sonrası spinal kord hasarı oluşturulmuş ve irisin(100ng/kg) verilmiştir.

SKY modeli + Deiyonize Su ve SKY modeli + İrisin gruplarındaki sıçanlarda, torakal 10 (T10) seviyesinde uygulanan klips kompresyon yöntemiyle deneysel spinal kord yaralanması oluşturulmuştur. Model uygulamasının ardından, SKY + İrisin grubundaki hayvanlara 100 ng/kg dozunda irisin, SKY + Deiyonize grubundakilere ise aynı hacimde deiyonize su intraperitoneal olarak 6 hafta boyunca günlük olarak uygulanmıştır. Spinal kord hasarı geçiren sıçanların motor fonksiyonlarında gözlenen iyileşmenin yaklaşık 6–8 haftalık bir sürecin sonunda durağan bir seviyeye ulaştığı bilinmektedir (Kjell ve Olson, 2016). Bu bilgi doğrultusunda, deneysel sürecin toplam süresi 6 hafta olarak planlanmıştır.

4.2. İrisin Hazırlanması

Çalışma için, Sigma (SRP8039-10UG) marka irisin satın alınmış, uygulama dozu hayvanların ortalama ağırlığına göre hesaplanarak hazırlanmıştır. Her hayvan için 100 ng/kg dozda irisin günlük olarak intraperitoneal (İP) olarak deney süresince (ortalama 6 hafta (42 gün)) enjekte edilmiştir.

4.2.1. İntraperitoneal İrisin Uygulanması

SKY + İrisin grubundaki sıçanlara, model oluşturulduktan sonra altı hafta boyunca her gün sabah saat 08:00–09:00 arasında, 100 ng/kg dozunda irisin intraperitoneal yolla uygulanmıştır (Ulker ve ark., 2021). Benzer şekilde, SKY + Deiyonize su grubundaki hayvanlara da aynı süre ve saat aralığında, irisinle eş hacimde olacak şekilde deiyonize su intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Bu uygulama süreci, iki grubun karşılaştırılabilirliğini sağlamak amacıyla eşit dozlama ve zamanlamaya dikkat edilerek yürütülmüştür.

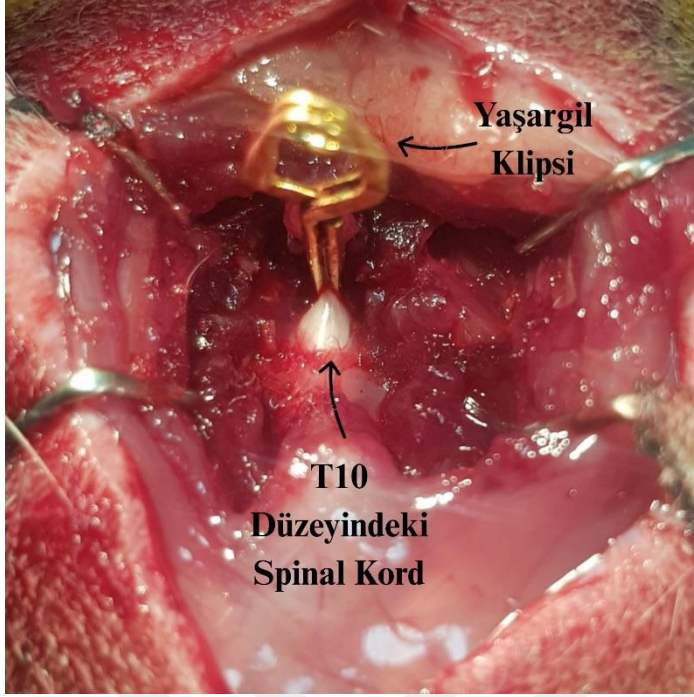
4.3. Deneysel Tasarım

Çalışmanın deneysel tasarımı, spinal kord yaralanması modeli oluşturulması, irisin/deiyonize su uygulaması ve belirlenen zaman noktalarında elektrofizyolojik değerlendirmelerin yapılmasını içermektedir.

4.3.1. Spinal Kord Hasar Modeli

Tez çalışmasında, sıçan modellerinde torakal spinal kord yaralanma modeli oluşturulmuştur. Çalışmada, insanlarda omurilikte fiziksel travma sonucu oluşan kanama, nekroz, iskemi ve inflamasyonu taklit etmek ve ayrıca insanlarla nörodavranışsal etkilere benzer bir model oluşturmak için klips sıkıştırma modeli tercih edilmiştir (Rong ve ark., 2018). Çalışmada sıçanlar intramüsküler ketamin hidroklorür (60 mg / kg) (Ketalar) ve ksilazin (5 mg / kg) (Rompun) enjeksiyonuyla genel anesteziye alınarak yüz üstü pozisyonda ilgili bölge tıraşlanmış ve tıraşlanan bölge povidon iyot (%10) ile dezenfekte edilmiştir. Omurilik T9-10 seviyesinde bir laminektomi ile açığa çıkarılmış ve hayvanların duramaterleri sağlam olarak ortaya konmuştur. SKY grubunda ekstradural kompresyon hasarı 70 g kapama kuvveti verecek şekilde kalibre edilmiş bir Yaşargil anevrizma klipsi ile T10 seviyesinde hasar oluşturulmuştur (Şekil 13) (Lin ve ark., 2019).

Daha önceki araştırmalar, omuriliğin bir dakika süreyle sıkıştırılmasının, orta ile şiddetli düzeyde hasara neden olduğu ve bu durumun paraplejiyle sonuşlandığını göstermiştir (Joshi ve Fehlings, 2002). Bu bulgular doğrultusunda, çalışmamızda spinal kord 1 dakika boyunca klips yöntemiyle sıkıştırılmıştır. Sham grubuna dahil edilen hayvanlara ise yalnızca laminektomi uygulanmış, herhangi bir omurilik hasarı oluşturulmamıştır. Cerrahi müdahale sonrasında kas dokusu anatomik katmanlara uygun biçimde dikilmiş ve cilt insizyonu ipek sütün ile kapatılmıştır. Tüm cerrahi işlemler sırasında hayvanların vücut sıcaklığının 37 ± 0.5 °C aralığında sabit tutulabilmesi amacıyla ısıtıcı ped kullanılmıştır. Operasyon sonrası dönemde ağrı kontrolü sağlamak ve olası sıvı kayıplarını önlemek amacıyla analjezik (Bavet Meloxicam 0.5 mg/kg) uygulanmış, ayrıca 5 mL fizyolojik salin (subkütan yolla) enjekte edilmiştir. Cerrahiye izleyen ilk 5 gün boyunca her gün tek doz subkütan destek sıvısı (5 mL NaCl) ve antibiyotik (Amoxynil LA 15mg/kg) tedavisi uygulanmıştır. Deney boyunca sıçanlar, idrar çıkışı, mesane fonksiyonu ve motor becerilerin takibi amacıyla bireysel kafeslerde barındırılmıştır. Miksiyon işlevi normale dönene kadar, mesaneleri günde iki kez manuel olarak boşaltılmıştır.



Şekil 13. Yaşargil klipsi ile medulla spinalisin sıkıştırılarak hasar oluşturulması

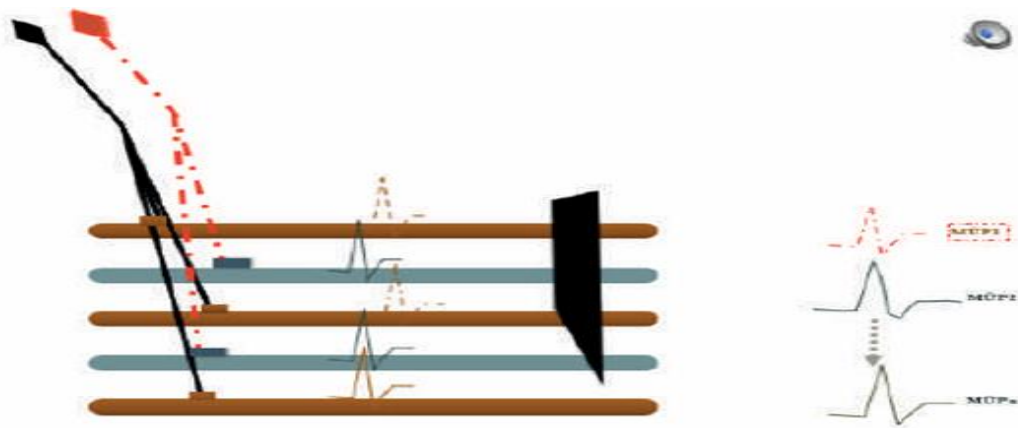
4.4. Elektrofizyolojik Analizler

Çalışma sonunda (6 hafta) hayvanlar anestezide alınarak elektrofizyolojik analizler gerçekleştirilmiştir. Spinal traktustaki defisitler hem duyu hem de motor uyarılmış potansiyeller (SUP/MUP) ve motor nöron uyarılabilirliğini değerlendiren H-refleksi gibi elektrofizyolojik ölçümlerle analiz edilmiştir. Kayıtlar, Keypoint v.5.03 yazılımına sahip 4 kanallı NCS/EMG/EP (Medtronic ENT, Medtronic, Inc., Jacksonville, FL) elektronöromiyografi cihazı ile ölçülmüştür (Şekil 15 c, d).

4.4.1. Elektrofizyolojik Hoffmann Refleksi (H-refleksi)

H-refleks, alfa-motor nöronların monosinaptik uyarılabilirliğinin bir ölçüsüdür ve insanlarda ve hayvanlarda spastisiteyi değerlendirmek için kullanılmaktadır (Lee ve ark., 2009). H refleksi ve dolayısıyla H/M oranının artması, alfa motor nöronlarının disinhibisyonunun bir göstergesidir ve arka bacaklarda klinik spastisitenin varlığını göstermektedir (Knikou 2008). Spastisite veya manipülasyona dirençteki hıza duyarlı

artış, omurilik yaralanması olan hastaların yaklaşık %65-78'inde ortak bir yan etki olarak görülmektedir (Maynard ve ark., 2021). Bu çalışmada H-refleks kayıtları yaralanma sonrası 6. hafta sonunda spastisite ve alfa motor nöronların inhibisyonunu değerlendirmek amaçlı gerçekleştirilmiştir. Bu analiz için anestezi altında elektrotlar transkutan olarak sol arka ayağa yerleştirilmiştir. Ayak bileğinin üzerinde posterior tibial sinir bölgesine bir çift uyarıcı elektrot yerleştirilmiş, kayıt için, sol arka pençenin plantar kaslarına bir çift gümüş iğne elektrot yerleştirilmiştir. Tibial sinir, 1 Hz'lik frekansta 0.1 msn'lik bir kare dalga ile uyarılmıştır. Kayıtlar 10 ila 10.000 Hz arasında filtrelenmiştir (Moonen ve ark., 2017). H-refleks kayıtları, başlangıç bir M dalgası ve daha sonra bir H dalgası olmak üzere tipik olarak iki elektromiyografik cevaptan oluşmaktadır. M dalgası, motor aksonların direk aktivasyonunun sonucudur ve spinal devreleri içermemektedir. Daha sonraki H dalgası veya H-refleksi, plantar kasta, motor nöronların kas afferentleri tarafından sinaptik aktivasyonu ile ortaya çıkan bileşik bir EMG cevabıdır. Hem M hem de H dalgaları için pik eşiği belirlenmiş ve H_{max} / M_{max} oranı hesaplanmıştır (Moonen ve ark.,2017).



Şekil 14. Kayıt altındaki iğne elektrot. Motor ünite potansiyeli iğne elektrot kayıt alanındaki tek kas lifi potansiyelerinin zamansal ve uzaysal sumasyonundan oluşur (Çelebisoy ve Topçuoğlu, 2022).

4.4.2. Motor (MUP) ve Duyusal Uyarılmış Potansiyeller (SUP)

SKY araştırmalarında somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SUP'ler) ve motor uyarılmış potansiyeller (MUP'ler) olmak üzere kullanılan iki ana elektrofizyolojik kayıt elde edilmektedir. Her ikisi de spinal hasar ve fonksiyonel sonuçla ilişkilidir (Metz ve ark., 2000). Motor ve duyusal uyarılmış potansiyeller, yaralanma sonrası 6. haftada omuriliğin elektrofizyolojik bütünlüğünü değerlendirmek için incelenmiştir. Sıçanlar anestezi altında yüzüstü pozisyonda sabitlenmiş ve hem inen motor yolların hem de çıkan duyu yollarının iletimi analiz edilmiştir. SUP'ler ve MUP'ler, ilk pozitif pikten ilk negatif pike olan pik amplitüdü ölçümleriyle analiz edilmiştir (Moonen ve ark.,2017).

Motor Uyarılmış Potansiyeller (MUP): MUP kayıtları için, proksimal ve distal travma bölgelerine supramaksimal uyarı (maksimum 100 mA, 1 ms) uygulanmıştır. Gastroknemius kasına aktif bir elektrot yerleştirilmiş, aşil tendonuna bir referans elektrot yerleştirilmiştir (Şekil 15 a, b). Genlik (mV), latans (ms) ve hız (proksimal ve distal elektrotlar arasındaki mesafe/negatif tepe gecikme farkı) hesaplanmıştır.

Duyusal Uyarılmış Potansiyeller (SUP): SUP ölçümleri için, majör trokanter ile siyatik iskium arasına siyatik sinirin yakınına aktif bir elektrot yerleştirilmiş ve travmanın proksimali (T8-9) ile distaline (T11-12) bir kayıt elektrotu yerleştirilmiştir (Şekil 15 a, b). Siyatik sinir 1Hz frekansla submaksimal seviyede uyarılmıştır. Uyarın, sol arka pençede belirgin bir kasılmaya kadar artırılmıştır. Her denek için aktif elektrotlar ile uyarıcı elektrot arasındaki mesafeler kaydedilmiştir (mm). Kantitatif değerlendirmeler latans (ms) ve amplitüd (μ V) ölçümlerini içermektedir.



(a)



(b)



(c)



(d)

Şekil 15. (a, b) Sıçan üzerinde elektrot yerleşimi (c, d) Elektronöromiyografi cihazıyla elektrofizyolojik kayıtların alınması

4.5. Deneyin Sonlandırılması

Elektrofizyolojik ölçümlerin tamamlanmasının ardından hayvanlar anesteziye alınmadan dekapite edilmiştir.

4.6. İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm sayısal veriler, SPSS Statistics Version 26.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda, verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler için Tek Yönlü Varyans

Analizi (ANOVA)], post-hoc olarak ise Tukey HSD testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Veriler, ortalama \pm standart sapma (SS) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.



5. BULGULAR

Bu tez çalışmasında, spinal kord yaralanma modeli oluşturulan sıçanlarda irisin hormonunun elektrofizyolojik parametreler üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın birincil bulguları, motor ve duysal sinir iletimi ile motor nöron uyarılabilirliğindeki değişiklikleri değerlendiren elektrofizyolojik analizlere odaklanmıştır. Tüm elektrofizyolojik ölçümler, spinal kord yaralanmasından 6 hafta sonra gerçekleştirilmiştir. Elektrofizyolojik analiz sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması Tablo 1'de ortalama \pm standart sapma (SS) olarak sunulmuştur.

5.1. Elektrofizyolojik Analizler

Spinal traktustaki defisitler hem duysal hem de motor uyarılmış potansiyeller (SUP/MUP) ve motor nöron uyarılabilirliğini değerlendiren H-refleksi gibi elektrofizyolojik ölçümlerle analiz edildi. Kayıtlar, Keypoint v.5.03 yazılıma sahip 4 kanallı NCS/EMG/EPs (Medtronic ENT, Medtronic, Inc., Jacksonville, FL) elektronöromiyografi cihazı ile ölçüldü.

Elektrofizyolojik analizler sonucunda elde edilen Motor Latans, Motor Amplitüd, Duyu Latans, Duyu Amplitüd, H refleksi değerleri; Kontrol, Sham, SKY+Deiyonize Su ve SKY+İrisin grupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo 1).

5.1.1. Elektrofizyolojik Hoffmann Refleksi (H-refleksi)

Bu çalışmada H-refleks kayıtları yaralanma sonrası 6. hafta sonunda spastisite ve alfa motor nöronların inhibisyonunu değerlendirmek amaçlı gerçekleştirildi. Hem M hem de H dalgaları için pik eşiği belirlendi ve Hmax / Mmax oranı hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı bir fark gözlenmedi ($p < 0.05$) (Tablo 1).

5.1.2. Motor (MUP) ve Duyusal Uyarılmış Potansiyeller (SUP)

Motor ve duyusal uyarılmış potansiyeller, yaralanma sonrası 6. haftada omuriliğin elektrofizyolojik bütünlüğünü değerlendirmek için incelendi. SUP'ler ve MUP'ler, ilk pozitif pikten ilk negatif pike olan pik amplitüdü ölçümleriyle analiz edildi.

SUP ölçümlerinde her denek için aktif elektrotlar ile uyarıcı elektrot arasındaki mesafeler kaydedildi (mm). Kantitatif değerlendirmeler latans (ms) ve amplitüd (μV) ölçümlerini içermektedir.

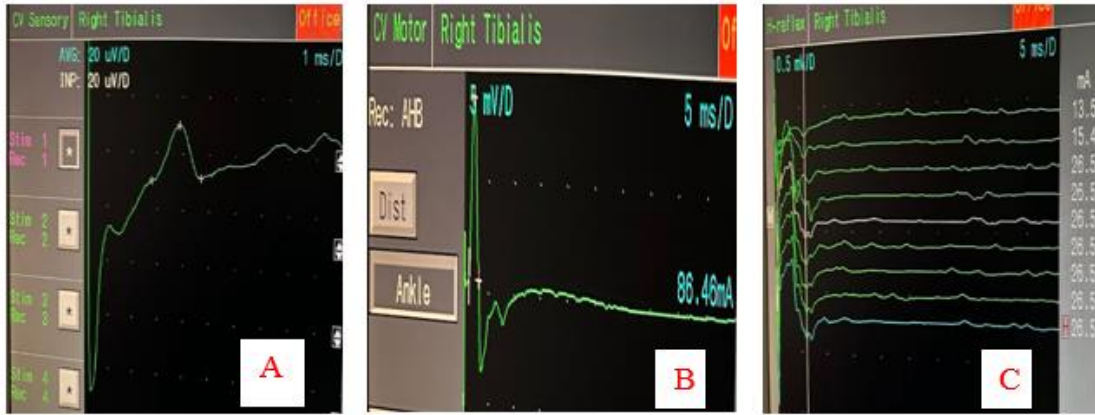
- **Duyusal Latans:** Gruplar arası Duyusal Latans değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0.001$). Kontrol grubunun Duyusal Latans değeri 1.73 ± 0.31 ms iken, SKY+Deiyonize su grubunun 2.99 ± 0.25 ms ve SKY+İrisin grubunun 2.45 ± 0.34 ms olarak belirlendi. Sham grubunun Duyusal Latans değeri ise 2.34 ± 0.30 ms'dir. Post-hoc analizlere göre, SKY+Deiyonize su grubunun Duyusal Latansı, kontrol grubuna ($p<0.001$) ve sham grubuna ($p<0.001$) göre anlamlı derecede uzadı. SKY+İrisin grubunun Duyusal Latansı, SKY+Deiyonize su grubuna göre kısalma ile birlikte bu kısalma anlamlı düzeyde değildir ($p>0.05$). Ancak, SKY+İrisin grubunun Duyusal Latansı, kontrol grubuna ($p<0.001$) ve sham grubuna ($p=0.038$) göre anlamlı derecede uzun bulundu. Bu bulgular, spinal kord yaralanmasının duyusal iletimi bozduğunu ve irisin uygulamasının duyusal iletimi kısmen iyileştirdiğini ancak tam iyileşme sağlamadığını ortaya koymaktadır.
- **Duyusal Amplitüd:** Gruplar arası Duyusal Amplitüd değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.001$). Kontrol grubunun Duyusal Amplitüd değeri 25.290 ± 12.6 mV iken, SKY+Deiyonize su grubunun 1.53 ± 0.93 mV ve SKY+İrisin grubunun 23.29 ± 9.60 mV olarak ölçüldü. Sham grubunun Duyusal Amplitüd değeri ise 17.10 ± 11.38 mV'dir.

MUP kayıtları için, proksimal ve distal travma bölgelerine supramaksimal uyarı (maksimum 100 mA, 1 ms) uygulandı. Genlik (mV), latans (ms) ve hız (proksimal ve distal elektrotlar arasındaki mesafe/negatif tepe gecikme farkı) hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırmada motor amplitüdde anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 1).

- **Motor Latans:** Gruplar arası Motor Latans değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0.197$). Kontrol grubunda ortalama Motor Latans 1.03 ± 0.37 ms iken, SKY+Deiyonize su grubunda 1.37 ± 0.41 ms ve SKY+İrisin grubunda 1.38 ± 0.31 ms olarak ölçüldü. Sham grubunun Motor Latans değeri ise 1.11 ± 0.36 ms'dir. Bu sonuç, spinal kord yaralanmasının motor iletim hızını belirgin şekilde etkilemediğini veya irisin uygulamasının bu parametre üzerinde önemli bir değişiklik yaratmadığını göstermektedir.
- **Motor Amplitüd:** Gruplar arası Motor Amplitüd değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0.001$). Kontrol grubunun Motor Amplitüd değeri 25.35 ± 4.46 mV iken, SKY+Deiyonize su grubunun Motor Amplitüd değeri 4.99 ± 0.59 mV olarak belirlendi. SKY+İrisin grubunun Motor Amplitüd değeri ise 19.36 ± 5.58 mV olarak ölçüldü. Yapılan post-hoc analizlerde, SKY+Deiyonize su grubunun Motor Amplitüd değerinin kontrol grubuna ($p<0.001$), sham grubuna ($p<0.001$) ve SKY+İrisin grubuna ($p<0.001$) göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Bu durum, spinal kord yaralanmasının motor iletim yollarında ciddi bir hasara yol açtığını ve irisin uygulamasının bu hasarı anlamlı ölçüde iyileştirdiğini göstermektedir.

Motor uyarılmış potansiyellerde (MUP) gözlenen Motor Amplitüd düşüşü, spinal kord yaralanması sonrası motor iletim yollarındaki ciddi fonksiyonel kaybı açıkça göstermektedir. İrisin uygulamasının, Motor Amplitüd değerini sham grubuna yakın bir

seviyeye taşınması, irisinin motor nöron sağkalımı ve aksonal bütünlük üzerindeki olumlu etkilerine ayrıca iletiye cevaben motor ünite sayısındaki artışa işaret etmektedir.



Şekil 16. Spinal kord kompresyon modelinde duyu, motor potansiyelleri ve h-refleksinin şematik gösterimi. (A: Duyu, B: Motor, C: H-refleksi)

Tablo 1. Elektrofizyolojik Analiz Sonuçlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması (Ortalama \pm Standart Sapma [SS])

	Kontrol	Sham	SKY+Deiyonize	SKY+İrisin
Motor Latans	1.03 \pm 0.37	1.11 \pm 0.36	1.37 \pm 0.41	1.38 \pm 0.31
Motor Amplitüd	25.35 \pm 4.46	20.57 \pm 6.60	4.99 \pm 0.59 ^{a,b,c}	19.36 \pm 5.58 ^d
Duyu Latans	1.73 \pm 0.31	2.34 \pm 0.30 ^d	2.99 \pm 0.20 ^{a,e}	2.52 \pm 0.63 ^{a,e}
Duyu Amplitüd	25.29 \pm 12.6	17.10 \pm 11.38	1.53 \pm 0.93 ^{a,b,c}	23.29 \pm 9.60
H Refleks	5.77 \pm 1.49	5.89 \pm 1.71	7.61 \pm 3.85	6.21 \pm 4.46

- a. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.001$
- b. Sham grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.001$
- c. SKY+İrisin grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.001$
- d. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$
- e. Sham grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.05$

6. TARTIŞMA

Spinal kord yaralanması, motor ve duysal fonksiyonlarda ciddi kayıplara yol açan, nöronal bütünlüğü bozan yıkıcı bir travmatik olaydır (Fehlings ve ark., 2017). Primer hasarı takiben iskemi, inflamasyon, oksidatif stres, eksitotoksisite ve apoptoz gibi ikincil hasar mekanizmaları gelişerek sinir dokusu kaybını artırır ve kalıcı fonksiyonel defisitlere neden olur (Tator, 1995; Hall ve Trope, 2005). Bu çalışmada, egzersizle indüklenen bir miyokin olan irisin hormonunun, deneysel spinal kord yaralanma modeli oluşturulan sıçanlarda motor ve duysal sinir iletimi üzerindeki etkileri elektrofizyolojik parametreler ışığında değerlendirilmiştir. Çalışmanın temel amacı, irisin uygulamasının SKY sonrası gelişen nörofizyolojik disfonksiyonlar üzerindeki potansiyel nöroprotektif etkilerini araştırmak ve terapötik bir ajan olarak kullanım potansiyelini ortaya koymaktır. Genel bulgular, irisin uygulamasının motor akson bütünlüğünün korunmasında ve duysal iletimde kısmi iyileşme sağlamada etkili olduğunu göstermektedir.

6.1. Spinal Kord Yaralanmasının Elektrofizyolojik Sonuçları

Spinal kord yaralanmaları, aksonal dejenerasyon, demiyelinizasyon ve sinaptik iletimde bozulma gibi patofizyolojik süreçleri tetikleyerek ciddi nörolojik sonuçlar doğurur (Ahuja ve ark., 2017). Çalışmada SKY+Deiyonize su grubunda motor amplitüde belirgin azalma ve duysal latensta anlamlı uzama saptanmıştır. Bu bulgular, literatürdeki önceki çalışmalarla paralellik göstermekte ve SKY sonrası motor amplitüdeki düşüş ile duysal latenstaki artışın, nöronal bozulmaların somut bir göstergesi olduğunu doğrulamaktadır (Kwon ve ark., 2004; Aminoff, 2018). Bu parametrelerdeki bozulmalar, aksonal iletim yollarının kesintiye uğraması ve miyelin kılıfın zarar görmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Özellikle lateral ve anterior kortikospinal

yolların travma sonrası bütünlüğünü kaybetmesi motor sinir iletiminin sekteye uğramasına yol açarken, spinotalamik ve dorsal kolon-medial lemniskal yolların zedelenmesi duyuşal bozulmalara neden olmaktadır (Ahuja ve ark., 2017). Motor amplitüddeki azalma, sinir iletimine katılan fonksiyonel motor ünitelerinin sayısındaki azalmayı yansıtır ve SKY'nin motor fonksiyonda neden olduğu şiddetli bozukluğun elektrofizyolojik bir göstergesidir (Aminoff, 2018). Duyusal latanstaki uzama ise, duyuşal iletim yollarında (özellikle dorsal kolonlarda) demiyelinizasyona veya aksonal hasara bağlı sinir iletim hızının yavaşlamasına işaret eder (Kim ve ark., 2014).

Spinal kord yaralanması sonrasında H-refleksin maksimum amplitüdü ve H/M oranı anlamlı şekilde artar; bu durum spinal nöronların artmış eksitabilitesiyle ilişkili olup hiperefleksiye işaret eder (Yates ve ark., 2011). Normalde düşük frekanslı uyarılarla oluşun refleks depresyonu (frekans-bağımlı inhibisyon) azalır ya da kaybolur, bu da spinal refleks çevrimlerinin bozulduğunu gösterir (Reese ve ark., 2006). Ayrıca, SKY sonrası bireylerde yürüyüş gibi dinamik aktivitelerde H-refleks modülasyonunun bozulduğu ve refleks yanıtlarının uygun şekilde baskılanamadığı gösterilmiştir (Benito-Peñalva ve ark., 2010). Transspinal ya da pasif egzersiz gibi terapötik yaklaşımların, bu refleks bozulmalarını geçici olarak düzeltebildiği gösterilmiştir (Reese ve ark., 2006; Yates ve ark., 2011). Tüm bu değişiklikler, H-refleksin hem fizyopatolojik mekanizmaların anlaşılmasında hem de rehabilitasyon süreçlerinin izlenmesinde önemli bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymaktadır (Yates ve ark., 2011).

6.2.İrisin Uygulamasının Motor ve Duyusal İletim Üzerindeki Etkisi

İrisin, son yıllarda nöroprotektif potansiyeli ile dikkat çeken ve başta metabolizma olmak üzere çeşitli fizyolojik sistemlerde düzenleyici etkileri olduğu bildirilen bir miyokindir. Egzersiz sonrası FNDC5 proteininin proteolitik yıkımıyla ortaya çıkan irisin,

beyinde hipokampus, korteks ve omurilik gibi bölgelerde de eksprese edilmektedir (Wrann ve ark., 2013). Bu çalışmada, SKY sonrası irisin uygulaması ile motor amplitüd değerlerinde anlamlı artış gözlenmiş, bu artış sham grubu değerlerine oldukça yaklaşmıştır. Bu sonuç, irisinin motor nöronların yapısal bütünlüğünü koruyarak veya rejeneratif süreçleri uyararak motor iletimi iyileştirebildiğini göstermektedir. Bu bulgu, irisinin nöroprotektif etkileriyle uyumludur; irisinin oksidatif stresi azaltarak nöronal ölümü inhibe ettiği, nöronların yaşamasını desteklediği (Liu ve ark., 2020), travmatik beyin hasarı sonrası sinaptik plastisiteyi artırarak fonksiyonel iyileşmeyi desteklediği ve motor disfonksiyonu azalttığı (Jiang ve ark., 2020) bildirilmiştir. İrisinin anti-apoptotik (Gao ve ark., 2016; Kong ve ark., 2016) ve anti-inflamatuar (Severgali ve ark., 2018; Jiang ve ark., 2020) özellikleri, motor nöron sağkalımını artırarak ve inflamatuar hasarı azaltarak motor amplitüdün korunmasına katkıda bulunmuş olabilir. Aksonal rejenerasyon ve miyelin bütünlüğünün desteklenmesi de bu iyileşmede rol oynayabilir (Li ve ark., 2017; He ve ark., 2023).

Duyusal iletimin bir göstergesi olan latans süresi, SKY sonrasında anlamlı şekilde uzamasına rağmen, irisin uygulaması bu uzamayı anlamlı ölçüde azaltmıştır. Ancak, irisin uygulamasının duyusal latansı kontrol ve sham gruplarının seviyesine tamamen döndürememiş olması, irisinin duyusal yollar üzerindeki rejeneratif etkisinin motor yollara kıyasla daha sınırlı olduğunu veya bu iyileşmenin tam bir fonksiyonel geri kazanım için yeterli olmadığını gösterebilir. Bu bulgu, irisinin duyusal nöronlar üzerindeki etkisinin zamanla gelişebilecek bir etki olabileceğini düşündürmektedir. İrisinin periferik sinirlerde miyelin protein ekspresyonunu artırarak duyusal iletimi destekleyebileceği bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2021). Spinal kord yaralanması sonrası duyusal yolların karmaşık yapısı ve rejenerasyon potansiyelinin sınırlı olması, tam iyileşmeyi zorlaştıran faktörlerdendir (Silver ve Miller, 2004).

Çalışmada motor latans parametrelerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Motor latansın anlamlı bir değişiklik göstermemesi, motor iletim yolundaki hasarın daha çok iletim gücünü (amplitüdü) etkileyen akson kaybı şeklinde olduğu ve kalan aksonların iletim hızının çok fazla etkilenmediği anlamına gelebilir.

Hoffmann refleksi (H-refleksi), spinal refleks arkının fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan duyarlı bir parametredir ve motor nöron eksitabilitesini yansıtır (Schieppati, 1987). Eğer H-refleks sonuçları, irisin uygulamasının spastisiteyi azalttığını veya motor nöron hipereksitabilitesini önlediğini gösteriyorsa, bu durum irisinin spinal inhibitör sistemler üzerinde de düzenleyici etkisi olabileceğini düşündürür. Spinal kord yaralanması sonrası nöropatik ağrı ve spastisite yaygın komplikasyonlardır (Baastrup ve Finnerup, 2008). Eğer irisin, SKY+Deiyonize grubuna kıyasla H/M oranını anlamlı derecede düşürüyorsa, bu durum irisinin motor nöron hipereksitabilitesini ve/veya spastisiteyi azaltmada terapötik bir potansiyele sahip olduğunu güçlü bir şekilde destekleyecektir. Bu etki, irisinin inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltması gibi nöroprotektif mekanizmalarla ilişkili olabilir. Ancak, eğer irisin H/M oranında anlamlı bir değişiklik yapmıyorsa, bu, irisinin diğer elektrofizyolojik parametreler üzerindeki olumlu etkilerine rağmen, spastisite patofizyolojisi üzerinde doğrudan bir etkisi olmadığını veya uygulanan dozun/sürenin bu etki için yeterli olmadığını gösterebilir. Eğer H/M oranı SKY+Deiyonize grubunda artış gösteriyorsa, bu artış spastisiteyi ve nöronal uyarılabilirliği işaret eder (Knikou, 2008; Baastrup ve Finnerup, 2008). İrisin'in H/M oranını azaltması, motor nöron hipereksitabilitesini baskıladığı ve inhibitör sistemler üzerinde düzenleyici etki gösterdiğini düşündürmektedir (Schieppati, 1987).

Çalışmanın sonuçları, irisinin omurilikte sinirsel iletimi iyileştirici etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, irisinin yalnızca periferik metabolizma değil, aynı zamanda santral sinir sistemi üzerinde de etkili bir molekül olduğunu doğrulayan literatürle uyumludur (Danzaki ve ark., 2020). Spinal kord yaralanmalarında klasik tedavi seçenekleri genellikle sınırlıdır. Bu nedenle, irisin gibi egzersizle indüklenen biyomoleküllerin tedavide kullanımı önemli bir potansiyel taşımaktadır. Elde edilen bulgular, irisinin spinal kord yaralanması sonrası motor fonksiyonel iyileşme potansiyelini artırarak, SKY tedavisinde umut vaat eden yeni bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir. İrisinin kas kökenli bir miyokin olması ve egzersizle salgılanması, egzersizin nörolojik iyileşmedeki rolüyle de örtüşmektedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bu bir hayvan çalışmasıdır ve elde edilen bulguların insanlara doğrudan genellenebilirliği sınırlı olabilir. İkincil olarak, sadece belirli bir irisin dozu ve uygulama süresi kullanılmıştır; gelecekte farklı dozajlar ve uygulama rejimleri ile doz-yanıt ilişkisinin incelenmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak, spinal kord yaralanması sonrası gelişen fonksiyonel bozuklukların iyileştirilmesinde irisin uygulaması umut verici bir yaklaşım sunmaktadır. Elektrofizyolojik değerlendirmeler bu iyileşmeyi objektif olarak ortaya koymakta ve bu parametrelerin tedavi protokollerine entegre edilmesi önerilmektedir. Bu çalışma, irisin hormonunun deneysel spinal kord yaralanmasında motor sinir iletimi üzerindeki olumlu etkilerini elektrofizyolojik olarak göstermiştir. İrisin uygulaması, SKY sonrası motor ve duyu amplitüddeki belirgin düşüşü anlamlı ölçüde iyileştirmiş ve duyu salatanstaki uzamayı azaltmıştır. Bu sonuçlar, irisinin spinal kord yaralanması için gelecekteki terapötik stratejilerin geliştirilmesinde potansiyel bir aday olabileceğini desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

- Ackery, A., Tator, C. H., & Krassioukov, A. (2004). A global perspective on spinal cord injury epidemiology. *Journal of Neurotrauma*, 21(10), 1355–1370. <https://doi.org/10.1089/neu.2004.21.1355>
- Afifi, A. K., & Bergman, R. A. (2005). *Functional neuroanatomy: Text and atlas* (2nd ed.). McGraw-Hill Education.
- Agrawal, S., & Fehlings, M. G. (2016). Assessment and management of acute spinal cord injury: From point of injury to rehabilitation. *Journal of Neurotrauma*, 33(5), 453–464. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4023>
- Ahuja, C. S., Wilson, J. R., Nori, S., Kotter, M. R. N., Druschel, C., Curt, A., & Fehlings, M. G. (2017). Traumatic spinal cord injury. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.18>
- Al-Gayyar, M. M. H., Al-Khairi, I., & Al-Amri, H. (2021). Irisin ameliorates spinal cord injury-induced motor dysfunction by modulating oxidative stress and inflammatory responses. *Neural Regeneration Research*, 16(10), 1989-1995.
- Al-Khairi, I., Al-Gayyar, M. M. H., & Al-Amri, H. (2021). Oxidative stress and inflammation in spinal cord injury: Pathophysiology and therapeutic targets. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021.
- Alkhaibary, A., Musawnaq, F., Almuntashri, M., & Alarifi, A. (2020). Bilateral petrous apex cephaloceles: Is surgical intervention indicated? *International Journal of Surgery Case Reports*, 72, 373–376. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.06.021>
- Aminoff, M. J. (Ed.). (2018). *Aminoff's neurology and general medicine* (11. baskı). Elsevier.
- Ashby, P., Mailis, A., & McIlroy, W. (2019). Recovery of neuronal and network excitability after spinal cord injury and implications for spasticity. *Frontiers in Neurology*, 10, 282. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00282>
- Assinck, P., Duncan, G. J., Hilton, B. J., Plemel, J. R., & Tetzlaff, W. (2017). Cell transplantation therapy for spinal cord injury. *Nature neuroscience*, 20(5), 637–647. <https://doi.org/10.1038/nn.4541>
- Aydin, S., Kuloglu, T., Aydin, S., Kalayci, M., Yilmaz, M., Cakmak, T., . . . Ozercan, İ. H. (2014). A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides*, 61, 130-136. doi: 10.1016/j.peptides.2014.09.014.
- Baastrup, C., & Finnerup, N. B. (2008). Pharmacological management of neuropathic pain following spinal cord injury. *CNS Drugs*, 22(6), 455–475. <https://doi.org/10.2165/00023210-200822060-00002>
- Badhiwala, J. H., Nassiri, F., Witiw, C. D., & Fehlings, M. G. (2020). The role of early decompression in the management of traumatic spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurotrauma*, 37(11), 1361-1375. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30406-3.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2015). *Neuroscience: Exploring the Brain* (4th ed.). Jones & Bartlett Learning behaviors induced by spinal cord injury based on the hypothalamic-pituitary-

- adrenal axis and Biering-Sørensen, B., Kristensen, I. B., Kjaer, M., & Biering-Sørensen, F. (2009). Muscle after spinal cord injury. *Muscle & Nerve*, 40(4), 499–519. doi: 10.1002/mus.21391.
- Benito-Peñalva, J., Opisso, E., Medina, J., Corrons, M., Kumru, H., Vidal, J., & Valls-Solé, J. (2010). H-reflex modulation by transcranial magnetic stimulation in spinal cord injury subjects after gait training with electromechanical systems. *Spinal Cord*, 48(5), 400–406. <https://doi.org/10.1038/sc.2009.151>
- Blight, A. R. (1983). Cellular morphology of chronic spinal cord injury in the cat: Analysis of myelinated axons by line-sampling. *Neuroscience*, 10(2), 521–543. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(83\)90056-0](https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90056-0)
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., Rasbach, K. A., Boström, E. A., Choi, J. H., Long, J. Z., Kajimura, S., Zingaretti, M. C., Vind, B. F., Tu, H., Cinti, S., Højlund, K., Gygi, S. P., & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463–468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
- Bracken, M. B. (2000). Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD001046. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001046>
- Bracken M. B. (2001). Methylprednisolone and acute spinal cord injury: an update of the randomized evidence. *Spine*, 26(24 Suppl), S47–S54. <https://doi.org/10.1097/00007632-200112151-00010>
- Breasted, J. H. (1930). *The dawn of civilization: A history of the ancient world*. Charles Scribner's Sons.
- Carlson, N. G., Hsu, S. H., & Smith, J. K. (1998). Epidemiology of traumatic spinal cord injury in the United States. *Journal of Neurotrauma*, 15(6), 491–501.
- Carragee, E. J., & Kim, D. H. (2006). Spinal cord injury rehabilitation: A review of current concepts and future directions. *Journal of Spinal Disorders & Techniques*, 19(3), 177–184. <https://doi.org/10.1097/01.bsd.0000194983.26806.7a>
- Chen, R. (2004). Motor evoked potentials. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 21(6), 333–341. <https://doi.org/10.1097/01.WNP.0000142646.40224.26>
- Chen, Y., Chen, S., Li, K., Zhang, Y., Huang, X., Li, T., Wu, S., Wang, Y., Carey, L. B., & Qian, W. (2019). Overdosage of balanced protein complexes reduces proliferation rate in aneuploid cells. *Cell Systems*, 9(2), 129–142.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2019.06.007>
- Choi, Y. (2017). Work values, job characteristics, and career choice decisions: Evidence from longitudinal data. *American Review of Public Administration*, 47(7), 779–796.
- Colaiani, G., Cuscito, C., Mongelli, T., Pignataro, P., Buccoliero, C., Liu, P., Lu, P., Sartini, L., Di Comite, M., Mori, G., Di Benedetto, A., Brunetti, G., Yuen, T., Sun, L., Reseland, J. E., Colucci, S., New, M. I., Zaidi, M., Cinti, S., & Grano, M. (2015). The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(39), 12157–12162. <https://doi.org/10.1073/pnas.1516622112>
- Côté, S. (2017). Enhancing managerial effectiveness via four core facets of emotional intelligence. *Organizational Dynamics*, 46(3), 147–155. <https://doi.org/10.1016/j.orgdyn.2017.05.007>
- Cummings, B. J., Uchida, N., Tamaki, S. J., Salazar, D. L., Hooshmand, M., Summers, R., Gage, F. H., & Anderson, A. J. (2005). Human neural stem cells differentiate and promote locomotor recovery in

- spinal cord-injured mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(39), 14069–14074. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507063102>
- Curt, A., van Hedel, H. J. A., & Dietz, V. (2008). Recovery from a spinal cord injury: Significance of compensation, neural plasticity, and repair. *Journal of Neurotrauma*, 25(6), 677–685. <https://doi.org/10.1089/neu.2007.0468>
- Daskalopoulou, S. S., Cooke, A. B., Gomez, Y. H., Mutter, A. F., Filippaios, A., Mesfum, E. T., & Mantzoros, C. S. (2014). Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *European Journal of Endocrinology*, 171(3), 343–352. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0204>
- Daube, J. R., & Rubin, D. I. (2009). Needle electromyography. *Muscle & Nerve*, 39(2), 244–270. <https://doi.org/10.1002/mus.21180>
- DeVivo, M. J., Chen, Y., & Saunders, L. L. (2015). Epidemiology of traumatic spinal cord injury. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 38(6), 671–680. <https://doi.org/10.1179/2045772315Y.0000000035>
- Dietz, V., & Curt, A. (2006). Neuronal plasticity after spinal cord injury: Significance for present and future treatments. *Journal of Spinal Cord Medicine*, 29(5), 481–488. <https://doi.org/10.1080/10790268.2006.11753897>
- Dimitrijevic, M. R., Faganel, J., Gregoric, M., Nathan, M., & Trontelj, J. K. (1980). Study of sensation and muscle twitch responses to spinal cord stimulation. *International Rehabilitation Medicine*, 2(2), 76–81. <https://doi.org/10.3109/09638288009163962>
- Ditunno, P. L., Patrick, M., Stineman, M., & Ditunno, J. F. Jr. (2008). Who wants to walk? Preferences for recovery after spinal cord injury: a longitudinal and cross-sectional study. *Spinal Cord*, 46(7), 500–506. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3102071>
- Dromerick, A. W., Lum, P. S., & Hidler, J. (2006). Activity-based therapies. *NeuroRx*, 3(3), 428–438. <https://doi.org/10.1016/j.nurx.2006.07.004>
- Edgerton, V. R., Courtine, G., Fong, A. J., Burdick, J. W., Roy, R. R., & Courtine, G. (2006). Plasticity of functional connectivity in the adult spinal cord. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361(1473), 1635–1646. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1884>
- Eidelberg E. (1977). The pathophysiology of spinal cord injury. *Radiologic clinics of North America*, 15(2), 241–246.
- El-Gamal, A., El-Toukhy, M., & El-Kady, A. (2017). Serum irisin levels in patients with type 2 diabetes mellitus and its correlation with glycemic control and insulin resistance. *Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 69(8), 2975-2981.
- Fehlings, M. G., Cadotte, D. W., & Fehlings, L. N. (2011). A series of systematic reviews on the treatment of acute spinal cord injury: A foundation for best medical practice. *Journal of Neurotrauma*, 28(8), 1329–1333. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.1955>
- Fehlings, M. G., Tetreault, L. A., Hachem, S., Wilson, J. R., Arnold, P. M., Harrop, J. S., ... Perrin, R. G. (2017). A clinical practice guideline for the management of patients with acute spinal cord injury: Recommendations on the timing (and type) of decompressive surgery. *Global Spine Journal*, 7(3 Suppl), 84S–91S. <https://doi.org/10.1177/2192568217703387>

- Fehlings, M. G., Tetreault, L., & Casey, A. (2017). *Spinal cord injury: Evidence-based management*. Thieme.
- FitzGerald, M. J. T., & Folan-Curran, J. (2002). Visual pathways. In *Clinical neuroanatomy and related neuroscience* (4th ed., pp. 231–240). W. B. Saunders.
- Flanders, A. E., Spettell, C. M., Tartaglino, L. M., Friedman, D. P., & Herbison, G. J. (1996). Forecasting motor recovery after cervical spinal cord injury: value of MR imaging. *Radiology*, 201(3), 649–655. <https://doi.org/10.1148/radiology.201.3.8939210>
- Frotzler, A., & Curt, A. (2016). Multi-day recordings of wearable sensors are valid and sensitive measures of function and independence in human spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*, 33(21), 1950–1957.
- Furlan, J. C., Sakakibara, B. M., Miller, W. C., & Krassioukov, A. V. (2003). Global incidence and prevalence of traumatic spinal cord injury. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 30(4), 269–277. <https://doi.org/10.1017/S0317167100014530>
- Gao, R., Peterson, E. J., & Voytek, B. (2016). Inferring synaptic excitation/inhibition balance from field potentials. *NeuroImage*, 158, 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.078>
- Ghasemi, M., Ebrahimi-Ghahfarokhi, M., Moradzadeh, M., & Kazemi, M. (2019). Recent advances in therapies for spinal cord injury. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 10(1), 173-181.
- Gómez-Pinilla, F., Ying, Z., Roy, R. R., Molteni, R., & Edgerton, V. R. (2002). Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *Journal of neurophysiology*, 88(5), 2187–2195. <https://doi.org/10.1152/jn.00152.2002>
- Griffin, K. W., Scheier, L. M., & Botvin, G. J. (2009). Longitudinal relationships between self-management skills and substance use in an urban sample of predominantly minority adolescents. *Journal of Drug Issues*, 43(1), 103–118. <https://doi.org/10.1177/0022042612462221>
- Hall, J. E. (2016). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (13th ed.). Elsevier.
- Harrop, J. S., Sharan, A. D., Vaccaro, A. R., & Przybylski, G. J. (2001). *Evaluation of autonomic nervous dysfunction in patients with cervical spinal cord injury*. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 95(1), 1–6. <https://doi.org/10.3171/spi.2001.95.1.0001>
- He, L. W., Guo, X. J., Zhao, C., & Rao, J. S. (2023). Rehabilitation Training after Spinal Cord Injury Affects Brain Structure and Function: From Mechanisms to Methods. *Biomedicines*, 12(1), 41. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010041>
- Huh, J. R., Ferguson, A. R., Crown, E. D., Baumbauer, K. M., Hook, M. A., Garraway, S. M., Lee, K. H., Hoy, K. C., & Grau, J. W. (2012). Maladaptive spinal plasticity opposes spinal learning and recovery in spinal cord injury. *Frontiers in Physiology*, 3, 399.
- Hurlbert, R. J., Hadley, M. N., Walters, B. C., Aarabi, B., Dhall, S. S., Gelb, D. E., ... & Tator, C. H. (2015). Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 22(1), 1-10.
- Jedrychowski, J. A., & Harkema, S. J. (2015). Exercise after spinal cord injury as an agent for neuroprotection, regeneration and rehabilitation. *Brain Research*, 1619, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.03.052>
- Jiang, S. D., Dai, L. Y., & Jiang, L. S. (2006). Osteoporosis after spinal cord injury. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for*

- Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 17(2), 180–192.
<https://doi.org/10.1007/s00198-005-2028-8>
- Jiang, X., Shen, Z., Chen, J., Wang, C., Gao, Z., Yu, S., Yu, X., Chen, L., . . . Ni, W. (2020). Irisin Protects Against Motor Dysfunction of Rats with Spinal Cord Injury via Adenosine 5'-Monophosphate (AMP)-Activated Protein Kinase-Nuclear Factor Kappa-B Pathway. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 582484. Published online 2020 Nov 16.
- Joshi, M., & Fehlings, M. G. (2002). Development and characterization of a novel, graded model of clip compressive spinal cord injury in the mouse: Part 1. Clip design, behavioral outcomes, and histopathology. *Journal of neurotrauma*, 19(2), 175–190.
<https://doi.org/10.1089/08977150252806947>
- Kakulas, B. A. (1999). The applied neuropathology of human spinal cord injury. *Spinal Cord*, 37(2), 79–88. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3100807>
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (2013). *Principles of Neural Science* (5th ed.). McGraw-Hill Medical.
- Kim DH, Ko IG, Kim BK, Kim TW, Kim SE, Shin MS, Kim CJ, Kim H, Kim KM and Baek SS: Treadmill exercise inhibits traumatic brain injury-induced hippocampal apoptosis. *Physiol Behav.* 101:660–665. 2010.
- Kim, Y. M., Jin, J. J., Lee, S. J., Seo, T. B., & Ji, E. S. (2018). Treadmill exercise with bone marrow stromal cells transplantation facilitates neuroprotective effect through BDNF-ERK1/2 pathway in spinal cord injury rats. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 14(3), 335–340.
<https://doi.org/10.12965/jer.1836264.132>
- Kirshblum, S. C., Waring, W., Biering-Sørensen, F., Burns, S. P., Johansen, M., Schmidt-Read, M., Donovan, W., Graves, D. E., Jha, A., Jones, L., Mulcahey, M. J., & Krassioukov, A. (2011). Reference for the 2011 revision of the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. *Journal of Spinal Cord Medicine*, 34(6), 547–554.
<https://doi.org/10.1179/107902611X13186000420242>
- Kjell, J., & Olson, L. (2016). Rat models of spinal cord injury: from pathology to potential therapies. *Disease models & mechanisms*, 9(10), 1125–1137. <https://doi.org/10.1242/dmm.025833>
- Knikou, M. (2008). The H-reflex as a probe: pathways and pitfalls. *Journal of neuroscience methods*, 171(1), 1-12.
- Kong, F., Xue, S., & Wang, X. (2016, July). Amplitude of low-frequency fluctuations during resting state predicts social well-being. *Biological Psychology*, 118, 161–168.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.05.012>
- Kwon, B. K., Liu, J., Oschipok, L., Teh, J., Liu, Z. W., & Tetzlaff, W. (2004). Rubrospinal neurons fail to respond to brain-derived neurotrophic factor applied to the spinal cord injury site 2 months after cervical axotomy. *Experimental neurology*, 189(1), 45–57.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.05.034>
- Lee, H. J., Jakovcevski, I., Radonjic, N., Hoelters, L., Schachner, M., & Irintchev, A. (2009). Better functional outcome of compression spinal cord injury in mice is associated with enhanced H-reflex

- responses. *Experimental neurology*, 216(2), 365–374. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.12.009>
- Lee, P., Linderman, J. D., Smith, S., Brychta, R. J., Wang, J., Idelson, C., Perron, R. M., Werner, C. D., Phan, G. Q., Kammula, U. S., Kebebew, E., Pacak, K., Chen, K. Y., & Celi, F. S. (2014). Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell metabolism*, 19(2), 302–309. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.12.017>
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Ménard-Lefaucheur, I., Zerah, F., Bendib, B., Cesaro, P., & Nguyen, J. P. (2016). Rehabilitation strategies after spinal cord injury: Inquiry into the mechanisms of success and failure. *Journal of Neurotrauma*, 34(10), 1841–1857. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4577>
- Leonard, G., & White, A. (2005). The pathophysiology of spinal cord injury. *Neuroscience Research*, 51(4), 371–384.
- Li, H., Wang, Z., & Li, D. (2017). Irisin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by promoting neurogenesis and angiogenesis. *Journal of Neurochemistry*, 142(2), 263–274.
- Liu, C.-H., Zhao, B.-L., Li, W.-T., Zhou, X.-H., Jin, Z., & An, L.-B. (2021). Changes in depressive-like
- Liu, D., Dan, Y., Anderson, D. J., Luu, P., Saper, C. B., & Fuller, P. M. (2020). A common hub for sleep and motor control in the substantia nigra. *Science*, 367(6476), 440–445. <https://doi.org/10.1126/science.aaz0956>
- Liu, Y., Ma, X., Zhang, L., Chen, Q., & Wang, J. (2022). Dependence of resting-state-based cerebrovascular reactivity on spatial resolution: implications for neuroimaging applications. *Frontiers in Neuroimaging*, 2022, Article 1205459.
- Lourenco, M. V., Frozza, R. L., de Freitas, G. B., Zhang, H., Kincheski, G. C., Ribeiro, F. C., Gonçalves, R. A., Clarke, J. R., Beckman, D., Staniszewski, A., Berman, H., Guerra, L. A., Forny-Germano, L., Meier, S., Wilcock, D. M., de Souza, J. M., Alves-Leon, S., Prado, V. F., Prado, M. A. M., Abisambra, J. F., ... De Felice, F. G. (2019). Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nature medicine*, 25(1), 165–175. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0275-4>
- Ludwin, S. K., & Ludwin, J. M. (2017). Corticospinal circuit plasticity in motor rehabilitation from spinal cord injury. *Neuroscience Letters*, 652, 94–104.
- Ludwin, S., Henry, J., & McFarland, H. V. (2001). Vascular proliferation and angiogenesis in multiple sclerosis: Clinical and pathogenetic implications. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 60, 505–505.
- Luo, X., Ji, Q., He, H., Zheng, Y., Zhang, C., Lu, C., & He, C. (2017). Effects of whole-body vibration on neuromuscular performance in individuals with spinal cord injury: A systematic review. *Clinical Rehabilitation*, 31(10), 1279–1291. <https://doi.org/10.1177/0269215516671014>
- Marieb, E. N., & Hoehn, K. (2018). *Human anatomy & physiology* (11. baski). Pearson. ISBN 978-0134580999.
- Maynard, S. A., Rostaing, P., Schaefer, N., Gemin, O., Candat, A., Dumoulin, A., ... Specht, C. G. (2021). Identification of a stereotypic molecular arrangement of endogenous glycine receptors at spinal cord synapses. *eLife*, 10, e74441. <https://doi.org/10.7554/eLife.74441>

- McDonald, J. W., & Sadowsky, C. (2002). Spinal-cord injury. *The Lancet*, 359(9304), 417–425. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07603-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07603-1)
- Metz, G. A. S., Merkler, D., Dietz, V., Schwab, M. E., & Fouad, K. (2000). Efficient testing of motor function in spinal cord-injured rats. *Brain Research*, 883(2), 165–177. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02778-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02778-5)
- Misulis, K. E., & Head, T. C. (2003). *Essentials of Clinical Neurophysiology* (3rd ed.). Butterworth-Heinemann.
- Moon, H. S., Dincer, F., & Mantzoros, C. S. (2013). Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *Metabolism: clinical and experimental*, 62(8), 1131–1136. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.04.007>
- Moonen, A. J. H., Weiss, P. H., Wiesing, M., Weidner, R., Fink, G. R., Reijnders, J. S. A. M., Weber, W. M., & Leentjens, A. F. G. (2017). An fMRI study into emotional processing in Parkinson's disease: Does increased medial prefrontal activation compensate for striatal dysfunction? *PLOS ONE*, 12(5), Article e0177085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177085>
- Netter, F. H. (2014). *Atlas of human anatomy* (6. baskı). Elsevier. ISBN 978-1-4557-0418-7.
- Nolte, J. (2009). *The human brain: An introduction to its functional anatomy* (6. baskı). Mosby/Elsevier. ISBN 978-0323041317
- Nuwer M. (1997). Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society [RETIRED]. *Neurology*, 49(1), 277–292. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.1.277>
- Oh, S. J. (2005). *Clinical electromyography: Nerve conduction studies* (3rd ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Özdemir Aydın, G., & Kaya, H. (2015). An important problem for the individuals with spinal cord injury: Neurogenic bladder. *The Journal of Neurological and Neurosurgical Nursing*, 4(1), 35–39. https://www.researchgate.net/publication/312514933_An_Important_Problem_for_the_Individuals_with_Spinal_Cord_Injury_Neurogenic_Bladder
- Palmieri, R., Murray, N. M. F., & Howard, R. (2004). Clinical applications of surface electromyography in neuromuscular disorders. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 35(2–3), 59–71.
- Patergnani, S., Giorgi, C., & Bonora, M. (2018). Mitochondrial dysfunction in spinal cord injury: Mechanisms and therapeutic perspectives. *Cell Death & Disease*, 9(5), 1–13.
- Patestas, M. A., & Gartner, L. P. (2016). *A textbook of neuroanatomy* (2. baskı). John Wiley & Sons. ISBN 978-1-118-67746-9.
- Peng, J., Sheng, A.-L., Xiao, Q., Shen, L., Ju, X.-C., Zhang, M., He, S.-T., Wu, C., & Luo, Z.-G. (2019). Single-cell transcriptomes reveal molecular specializations of neuronal cell types in the developing cerebellum. *Journal of Molecular Cell Biology*, 11(8), 636–648. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjy089>
- Peng, L., Zhang, J., & Li, X. (2020). Rehabilitation strategies after spinal cord injury: Inquiry into the mechanisms of success and failure. *Journal of Neurotrauma*, 37(6), 1031–1042.
- Pineau, I., & Harkema, S. J. (2010). Exercise and neuroplasticity after spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*, 27(1), 1–11.

- Polyzos, S. A., Kountouras, J., Shields, K., & Mantzoros, C. S. (2013). Irisin: a renaissance in metabolism?. *Metabolism: clinical and experimental*, 62(8), 1037–1044. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.04.008>
- Preston, D. C., & Shapiro, B. E. (2021). *Electromyography and neuromuscular disorders: Clinical-electrophysiologic-ultrasound correlations* (4. baskı). Elsevier. <https://shop.elsevier.com/books/electromyography-and-neuromuscular-disorders/preston/978-0-323-66180-5>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S., Mooney, R. D., Platt, M. L., & White, L. E. (Eds.). (2018). *Neuroscience* (6th ed.). Oxford University Press. <https://dokumen.pub/neuroscience-sixth-edition-9781605353807-1605353809-9781605358413-160535841x.html>
- Rahimi-Movaghar, V., Sayyah, M. K., Akbari, H., Khorrarnirouz, R., Rasouli, M. R., Moradi-Lakeh, M., Shokraneh, F., & Vaccaro, A. R. (2013). Epidemiology of traumatic spinal cord injury in developing countries: A systematic review. *Neuroepidemiology*, 41(2), 65–85. <https://doi.org/10.1159/000350710>
- Rao, R. R., Long, J. Z., White, J. P., Johnston, J. W., Iyengar, P., Ma, D., ... & Spiegelman, B. M. (2014). Irisin and Fgf21 similarly regulate adipose browning and improve glucose tolerance in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 124(3), 1258–1266.
- Raschke, F., Stucki, G., Cieza, A., & Geyh, S. (2013). Towards the development of clinical measures for spinal cord injury based on the International Classification of Functioning, Disability and Health with Rasch analyses. *Disability and Rehabilitation*, 35(13), 1061–1070.
- Reese, N. B., Skinner, R. D., Mitchell, D., Barnes, C. N., Kiser, T. S., & Garcia-Rill, E. (2006). Restoration of frequency-dependent depression of the H-reflex by passive exercise in spinal rats. *Spinal Cord*, 44(1), 28–34. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101810>
- Rowland, J. W., Hawryluk, G. W., Kwon, B., & Fehlings, M. G. (2008). Current status of acute spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: promise on the horizon. *Neurosurgical focus*, 25(5), E2. <https://doi.org/10.3171/FOC.2008.25.11.E2>
- Roy D. (2002). Amphibians as environmental sentinels. *Journal of biosciences*, 27(3), 187–188. <https://doi.org/10.1007/BF02704906>
- Schieppati, M. (1987). The Hoffmann reflex: a means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man. *Progress in Neurobiology*, 28(4), 345–376. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(87\)90007-4](https://doi.org/10.1016/0301-0082(87)90007-4)
- SCIRehab. (2021). *Spinal Cord Injury: An Evidence-Based Guide to Clinical Practice and Research*. Retrieved from <https://scireproject.com/>
- Sekhon, L. H. S., & Fehlings, M. G. (2001). Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine*, 26(24S), S2–S12. <https://doi.org/10.1097/00007632-200112151-00002>
- Severgali, I., Karali, K., & Papageorgiou, C. (2018). The anti-inflammatory effects of irisin on glial cells. *Brain Research Bulletin*, 137, 182-188.
- Severinsen, K., & Pedersen, M. T. (2020). Rehabilitation training after spinal cord injury affects brain structure and function. *Frontiers in Neurology*, 11, 574.

- Sherwood, A. M., Heinemann, A. W., Steeves, J. D., Boninger, M., & Groah, S. (2012). State of the science in spinal cord injury rehabilitation 2011: Informing a new research agenda. *Spinal Cord*, 50(5), 390–397. <https://doi.org/10.1038/sc.2012.12>
- Silver, J. R., Pouw, M. H., Hosman, A. J. F., van Kampen, A., Hirschfeld, S., & Thiedje, R. (2011). Is the outcome in acute spinal cord ischaemia different from that in traumatic spinal cord injury? A cross-sectional analysis of the neurological and functional outcome in a cohort of 93 paraplegics. *Spinal Cord*, 49, 1025–1032. <https://doi.org/10.1038/sc.2011.48>
- Silver, J., & Miller, J. H. (2004). Regeneration beyond the glial scar. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(2), 146–156. <https://doi.org/10.1038/nrn1326>
- Singh, J. A., Lu, X., Ibrahim, S., & et al. (2014). Trends in and disparities for acute myocardial infarction: An analysis of Medicare claims data from 1992 to 2010. *BMC Medicine*, 12, 190. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0190-6>
- Snell, P., Reilly, T., Secher, N., & Williams, C. (Eds.). (1990). *Physiology of sports*. Routledge. https://www.routledge.com/Physiology-of-Sports/Reilly-Secher-Snell-Williams-Williams/p/book/9780419135906?srsId=AfmBOoqz0icoxKls9QgcYY-5fS2boW5HwX21CAnkpX-SDRvb1BCB_F6
- Standring, S. (Ed.). (2016). *Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice* (41st ed.). Elsevier Health Sciences. <https://shop.elsevier.com/books/grays-anatomy/standring/978-0-7020-5230-9>
- Standring, S. (Ed.). (2020). *Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice* (42nd ed.). Elsevier.
- Su, Y., & Harkema, S. J. (2014). Exercise and neuroplasticity after spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*, 31(1), 1–11. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3082>
- Tator, C. H. (1995). Update on the pathophysiology and pathology of acute spinal cord injury. *Brain Pathology*, 5(4), 407–413. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1995.tb00619.x>
- Terson de Paleville, D. G. L., McKay, W. B., & Kelley, C. A. (2013). The impact of locomotor training on neuromuscular recovery in spinal cord injury: A review. *PM&R*, 5(9), 757-762.
- Tian, W., Hsieh, C. H., DeJong, G., Backus, D., Groah, S., & Ballard, P. H. (2013). Association between time to rehabilitation and outcomes after traumatic spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(4 Suppl), S125–S136.
- Tjepkema-Cloostermans, J., de Groot, S., van der Woude, L. H. V., & van der Sluis, C. K. (2017). Cardiovascular health in people with spinal cord injury: A review. *Spinal Cord*, 55(2), 112-118.
- Trexler, E. T., Smith-Ryan, A. E., & Hirsch, K. R. (2017). Physical exercise for individuals with spinal cord injury: Systematic review based on the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Journal of Sport Rehabilitation*, 28(5), 505–518.
- Tüfekçi, S., Yılmaz, B., & Koyuncu, E. (2017). Demographic and clinical profile and functional outcomes of patients with spinal cord injury after rehabilitation. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 63(1), 66–71. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2017.877>
- Ulker, N., Yardimci, A., Coban, E., Ozcan, M., & Canpolat, S. (2021). Chronic irisin exposure decreases sexual incentive motivation in female rats. *Physiology & behavior*, 232, 113341. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113341>

- Wang, H., Yu, S. W., Koh, D. W., Lew, J., Coombs, C., Bowers, W., Federoff, H. J., Poirier, G. G., Dawson, T. M., & Dawson, V. L. (2004). Apoptosis-inducing factor substitutes for caspase executioners in NMDA-triggered excitotoxic neuronal death. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(48), 10963–10973. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3461-04.2004>
- Wang, S., & Pan, J. (2016). Irisin ameliorates depressive-like behaviors in rats by regulating energy metabolism. *Biochemical and biophysical research communications*, 474(1), 22–28.
- Wang, Y., Wu, W., Wu, X., Sun, Y., Zhang, Y. P., Deng, L. X., Walker, M. J., Qu, W., Chen, C., Liu, N. K., Han, Q., Dai, H., Shields, L. B. E., Shields, C. B., Sengelaub, D. R., Jones, K. J., Smith, G. M., & Xu, X. M. (2018). Remodeling of lumbar motor circuitry remote to a thoracic spinal cord injury promotes locomotor recovery. *eLife*, 7, e39016. <https://doi.org/10.7554/eLife.39016>
- Wang, Yuhan, Krabbe, S., Eddison, M., Henry, F. E., Fleishman, G., Lemire, A. L., Wang, Lihua, Korff, W., Tillberg, P. W., Lüthi, A., & Sternson, S. M. (2023, January 20). Multimodal mapping of cell types and projections in the central nucleus of the amygdala. *eLife*, 12, e84262. <https://doi.org/10.7554/eLife.84262>
- Wernig, A., & Müller, S. (1992). Laufband locomotion with body weight support improved walking in persons with severe spinal cord injuries. *Paraplegia*, 30(4), 229–238. <https://doi.org/10.1038/sc.1992.61>
- World Health Organization. (2013). Global tuberculosis report 2013. WHO Press. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/91355>
- Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., Lin, J. D., Greenberg, M. E., & Spiegelman, B. M. (2013, November 5). Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metabolism*, 18(5), 649–659. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.008>
- Wyndaele, M., & Wyndaele, J. J. (2006). Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: What learns a worldwide literature survey? *Spinal Cord*, 44(9), 523–529. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101893>
- Yates, C., Garrison, K., Reese, N. B., Charlesworth, A., & Garcia-Rill, E. (2011). Novel mechanisms for hyperreflexia and spasticity. *Progress in Brain Research*, 188, 167–180. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53825-3.00016-4>
- Zehr, E. P. (2002). Considerations for use of the Hoffmann reflex in exercise studies. *European Journal of Applied Physiology*, 86(6), 455–468.
- Zhang, C., Hu, M. W., Wang, X. W., Cui, X., Liu, J., Huang, Q., Cao, X., Zhou, F. Q., Qian, J., He, S. Q., & Guan, Y. (2022). scRNA-sequencing reveals subtype-specific transcriptomic perturbations in DRG neurons of *PirtEGFPf* mice in neuropathic pain condition. *eLife*, 11, e76063. <https://doi.org/10.7554/eLife.76063>
- Zhang, D., & He, X. (2014). A meta-analysis of the motion function through the therapy of spinal cord injury with intravenous transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells in rats. *PLOS ONE*, 9(5), e93487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093487>

- Zhang, H. Y., Wang, Z. G., Wu, F. Z., Kong, X. X., Yang, J., Lin, B. B., Zhu, S. P., Lin, L., Gan, C. S., Fu, X. B., Li, X. K., Xu, H. Z., & Xiao, J. (2013). Regulation of autophagy and ubiquitinated protein accumulation by bFGF promotes functional recovery and neural protection in a rat model of spinal cord injury. *Molecular neurobiology*, *48*(3), 452–464. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8432-8>
- Zhang, H., Wang, H., Shen, X., Jia, X., Yu, S., Qiu, X., Wang, Y., Du, J., Yan, J., & He, J. (2021). The landscape of regulatory genes in brain-wide neuronal phenotypes of a vertebrate brain. *eLife*, *10*, e68224. <https://doi.org/10.7554/eLife.68224>
- Zou Y. (2021). Targeting axon guidance cues for neural circuit repair after spinal cord injury. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *41*(2), 197–205. <https://doi.org/10.1177/0271678X20961852>



8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Busenur YAŞAR	
Program/Anabilim Dalı: Fizyoloji Anabilim Dalı	
Eğitim Bilgileri	
Yüksek Lisans: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	
Lisans: Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü	
Araştırma Deneyimi	
1	Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası
İş Deneyimi	
1	2025- ...: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
2	2023-2025: Elazığ Özel Hayat Hastanesi
Akademik Eserler Listesi	
No	Yazar(lar), Tarih, Eser Adı, Eser künyesi
1	Yaşar, B., Kutlu, S., Yaşar, A., (28 Mayıs 2025). Nar Çiçeğinin Hiperhomosisteinemi Sıçan Modelinde Plazma ve Beyin Dokularının Oksidatif Sistemi ve Reaktif Gliozis Üzerine Etkisi. 3.Uluslararası Multidisipliner Tıp ve Sağlık Bilimleri Çalışmaları Kongresi, Ankara, Türkiye.