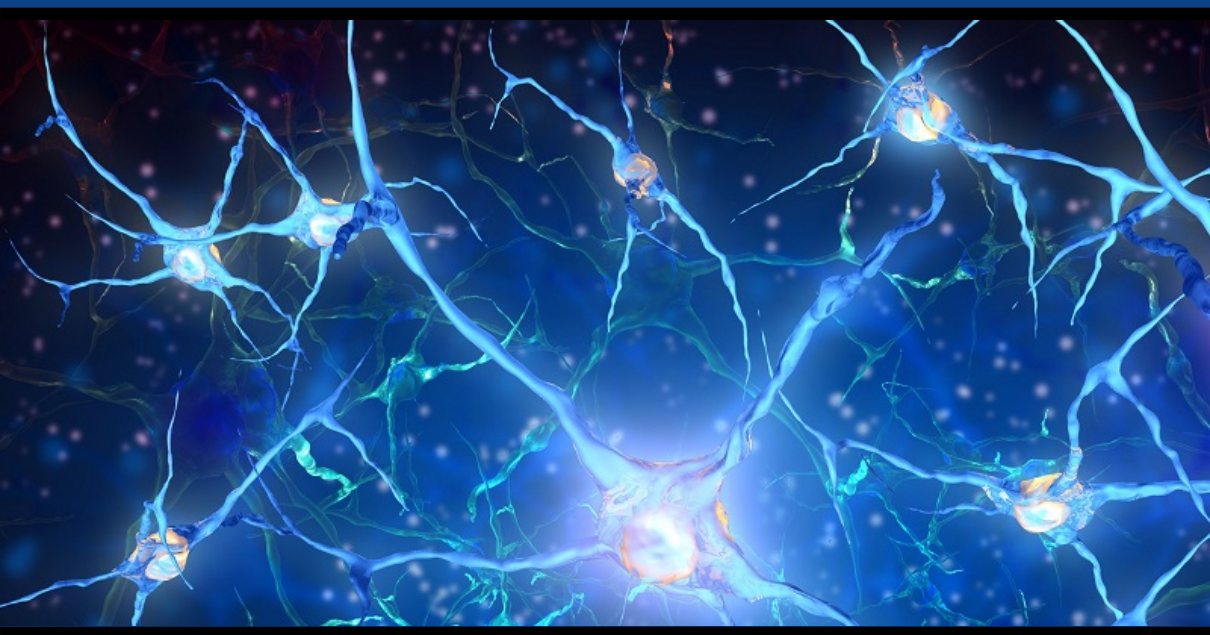
BİYOFİZİK VE FİZYOLOJİ ALANINDA AKADEMİK ANALİZLER

Editör: Prof. Dr. Birnur AKKAYA



yaz yayınları

BİYOFİZİK VE FİZYOLOJİ ALANINDA AKADEMİK ANALİZLER

Editör

Prof. Dr. Birnur AKKAYA

yaz yayınları

2024

BİYOFİZİK VE FİZYOLOJİ ALANINDA AKADEMİK ANALİZLER

Editör: Prof. Dr. Birnur AKKAYA

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-6642-35-5

Mart 2024 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Uzayda İnsan: Mikrogravitenin Hücre Üzerine Etkileri.....1
Ferhat ŞİRİNYILDIZ, Simge ÜNAY

Uzayda İnsan: Mikrogravitenin Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....13
Simge ÜNAY, Ferhat ŞİRİNYILDIZ

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

UZAYDA İNSAN: MİKROGRAVİTENİN HÜCRE ÜZERİNE ETKİLERİ

Ferhat ŞİRİNYILDIZ [1]

Simge ÜNAY[2]

1. GİRİŞ

İnsan vücudu fonksiyonları farklı ama ortak organellerden oluşan milyarlarca hücrelerden meydana gelmektedir. Radyasyon, mikrogravite, titreşim gibi dış faktörler ile hücrelerin fizyolojik fonksiyonlar etkilenmektedir. Uzun süreli uzay araştırmalarında yaşam bilimleri önemli bir rol oynamaktadır. Uzay uçuşları esnasında ya da uçuş sonrası temel biyolojik süreçleri konu alan çalışmaların sayısı artmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda mikrogravite ortamının özellikle insan vücudunda kemik, kas, bağışıklık sistemi ve beyin fonksiyonlarını etkilediği saptanmıştır.

2. MİKROGRAVİTE' NİN HÜCRESEL ETKİLERİ

Ökaryotik hücrelerde zar ile ayrılmış bir çekirdeğin olması nedeniyle prokaryotik hücrelerden ayırt edilir. İnsan vücudu milyarca hücrenin bir ara gelmesinden oluşmaktadır. Bu hücrelerin farklı fonksiyonları olmasına rağmen tüm hücreler ortak elementlerden oluşmaktadır. Hücreler çekirdek ve

---

1 Dr. Öğr. Üyesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye, ferhat.sirinyildiz@adu.edu.tr. ORCID:0000-0001-8800-9787.

2 Dr. Öğr. Üyesi, Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, simge.unay@lokmanhekim.edu.tr , ORCID: 0000-0002-5582-5574.

sitoplazma olmak üzere 2 önemli yapıya ayrılmaktadır. Sitoplazma, çok sayıda organik molekül, iyon, hücre iskeleti elemanı ve bir dizi organel içeren sulu bir çözelti formatındadır. Çekirdek yapısında hücrenin DNA zincirini bulunmaktadır. Hücrenin enerji ihtiyacında mitokondri organeli rol oynamaktadır (Koeppen Bruce M & Stanton Bruce A, 2018).

Mikrogravite' ye (MG) maruz kalmak iskelet-kas sistemi, kardiyopulmoner, bağışıklık, sinir ve vestibüler sisteme doğrudan etki ettiği bilinmektedir (Sundaresan & Pellis, 2009). Ancak hücresel boyutta bakıldığında hemodinamik ve hidrostatik basınç, üç boyutlu doku stresi, membran geçirgenliği gibi fizikokimyasal etkiler görülür ve bu etkiler çoğunlukla dolaylı olarak gerçekleşmektedir (Ingber, 1999). Bu etkiler hücreler tarafından membrana bağlı reseptörler, iyon kanalları, hücrenin şekli ve zar yapısın değişiklikleri gibi farklı yollarla algılanabilir.

2.1. Hücre İskeleti

Hücre iskeletinin bozulması yaşlılıkta ve mikrogravite ortamlarda görülmektedir. Bu fizyolojik etkiler uzay uçuşları sırasında kas atrofisi, bağışıklık fonksiyonlarında değişimler, değişmiş hücresel sekresyon içeren hücre ve moleküler değişikliklere neden olur. Hücre iskeleti hücre metabolizmasında önemli bir rol oynadığı için hücre iskeletinde bozulma metabolizmayı etkilemektedir (Schatten et al., 1999). Osteoblastlarda (Hughes-Fulford & Lewis, 1996) ve T hücrelerinde hücresel büyüme lenfositlerinde Metin girmek için buraya tıklayın veya dokunun. hücre iskeleti morfolojisinde değişiklikler görülmüştür. Bu bozulmalar hücrede bulunan apoptoz yolaklarını etkiler ve hücrede apoptozu arttır ya da azaltır (Gaboyard et al., 2002; Schatten et al., 1999).

Hücre iskeletinin yapısında bulunan mikrotübüllerin polimerizasyonu ve depolimerizasyonu, değişen yerçekimi koşulları altında değişebilen doğru hücresel kalsiyum ve

fosforilasyon konsantrasyonlarına bağlıdır (Schatten et al., 1999). Dış uyaranlar, mikrotübüller boyunca iletilen kalsiyum ve fosforilasyon sinyallerini tetikler. Sinyal iletimi, hücre yüzeyinden mitokondriye ve çekirdeğe, değişen çevreye yanıt veren gen aktivasyonunu uyandırmak için bir moleküler reaksiyon zinciri içerir. Yapılan çalışmalarla, mikrogravite de fosforilasyonun arttığını, sinyal iletimini ve hücre iskeleti organizasyonunu etkilediğini gösterilmiştir (Cogoli, Tschopp, & Fuchs-Bislin, 1984; Lewis & Hughes-Fulford, 2000). Bu mikro yerçekimi kaynaklı sinyal iletimi hücre yüzeyindeki değişiklikler hücresel yolları etkilemektedir.

2.2. Hücre Zar Yapısı

Hücre zarı lipid çift zar tabakasının yapısı sıcaklık (Simon, Advani, & McIntosh, 1995) , deformasyon (Gullingsrud & Schulten, 2004), pH (Gong, Feng, Go, & Soew, 2002) ve yer çekimi (Sieber et al., 2014) gibi koşullarda değişebilmektedir. Bu değişimler aynı zamanda hücre iskelet yapısını da değiştirmektedir. Mikrogravite gibi yer çekiminin minimal düzeyde olduğu ortamlarda nöronal hücreler birbirleri ile iletişim kurabilmek için zar potansiyellerini değiştirebilmektedirler. Bu zar potansiyelini değiştirebilme özellikleri iyon kanalları ve iyon pompalarının aktivitesine bağlıdır. Hücre zarının fizikokimyasal durumu, zar proteinlerini doğrudan etkiler. Yerçekimi olan ortamlarda hücrenin membran akışkanlığında azalma ve nikotinik asetilkolin reseptörlerin de kapanma görülmektedir. Nöronal hücreler mikrogravite ortamında hücre membran akışkanlığında önemli ölçüde artma, hiper-yerçekimi ortamında ise hücre membran akışkanlığında azalmaya sebep olmaktadır (Sieber et al., 2014). Mikrogravite altında düz lipid veziküllerinin boyutlarında artış aynı zamanda membran alanında da artışa sebep olmaktadır (Meissner, Piqueira, & Hanke, 2004).

2.3. İyon Kanalları

İyon kanalları hücre haberleşmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Hücre membran yapısı boyunca por yapısında bulunurlar. Porlardan iyon değişimleri gerçekleşerek, hücrenin elektriksel ve kimyasal gradiyentini değiştirmektedir (Kohn & Ritzmann, 2018). Bu değişimler nöronal sinyal işleme (Cai et al., 2004; Goldberg et al., 2008; Koch & Segev, 2000) ve plastisite'ye (Debanne, Daoudal, Sourdet, & Russier, 2003; Shah, Hammond, & Hoffman, 2010; Sjöström & Nelson, 2002) etki etmektedir.

İyon kanallarının açık olma olasılığı değişik yerçekimi seviyeleri ile geçici olarak değiştirilebilmektedir. Yerçekimi normal seviyesine (1 g) getirildiğinde iyon kanalları eski haline geri dönmektedir (Kohn & Ritzmann, 2018). Yapılan çalışmalarda Trichoderma viride 'den elde edilen peptit olan alametisin ile yapılan çalışmada mikrogravite ortamında alametisin'in aktivitesinin azaldığı ancak hiper gravite ortamında arttığı bulunmuştur (Klinke, Goldermann, & Hanke, 2000). Benzer bir şekilde, Escherichia coli 'den porin kanallarının açık kalma olasılığı mikrogravite ortamında önemli ölçüde azaldığını ancak hiper gravite ortamında arttığı saptanmıştır (Goldermann & Hanke, 2001). Ek olarak, Xenopus laevis'ten elde edilen doğal ve aynı zamanda epitelyal sodyum kanallarını (ENAC) etkileyebilen oositlerle yapılan çalışmada, mikrogravite ortamında membran iletkenliğinin azaldığını, hipergravite ortamında ise iletkenliğin arttığı gösterilmiştir (Richard et al., 2012; Schaffhauser et al., 2011).

2.4. Apoptoz

Çok hücreli organizmalarda hücre çoğalması ve hücre ölümü dengelidir. Apoptoz, normal hücre döngüsünde programlanmış bir hücre ölümü olarak adlandırılmaktadır. Organizma için tehdit sayılan veya ihtiyaç duyulmayan hücrelerde görülmektedir. ATP'ye bağımlı, enzim aracılı ve

genetik olarak programlanmıştır (McBride et al., 2019). Apoptoz sürecinde, hücre büzülmesi, kromatin yoğunlaşması, çevre hücrelerle temasın azalması, hücre zarı ve organellerin bozulması gibi morfolojik hücresel değişiklikler görülmektedir (Böhm & Schild, 2003; Kerr, Wyllie, & Currie, 1972; Kossmehl et al., 2003).

İntrinsik yolak, UV ışığı veya X-ışını gibi DNA'da hasar oluşturan ve hücre içinde oksidatif strese neden olmaktadır. Oksidatif stres ürünlerindeki artış kaspaz 9 aktivasyonuna yol açarak mitokondride sitokrom c salınımına sebep olmaktadır. İnstinsik yolak BCL-2 ve TP53 genleri tarafından düzenlenir (Akhtar & Bokhari, 2023). Mitokondriden salınan sitokrom C'ler apoptoz proteaz aktive edici faktör-1 (Apaf-1) ile oluşur (Saelens et al., 2004).

Bu yolak diğer hücrelerden aldığı hücre ölümü sinyalleri tarafından tetiklenir. Reseptörlere bağlı olan bir yolaktır. Diğer hücrelerden gelen ligandlar ölüm reseptörlerine bağlanarak, apoptozun aktivasyonuna sebep olmaktadır. Tümör nektoz faktörü (TNF) üyelerini içeren transmembran reseptör aracılı bir yolaktır. Kaspaz 8'i aktive ederek FAS ve TNFR ligandlarıyla birlikte reseptörleri uyarır (Akhtar & Bokhari, 2023).

Mikrogravite ortamında kemik hücrelerinde apoptoz oranının artması nedeniyle kemik erimesi olarak bilinen osteoporoz görülmektedir (Aguirre et al., 2006). Daha sonra yapılan çalışmada RANKL ifadesinin kemik homeostazında önemli rol oynadığı keşfedilmiştir (Nakashima et al., 2011). Osteositlerde ve osteoblastlarda apoptoz baskılanmasının ve RANKL ekspresyonunun azalmasının lomber vertebral alanındaki kemik hücrelerinin kaybını tamamen inhibe etmek için yeterli olmamaktadır (Plotkin et al., 2015). Ayrıca miyonükleus apoptoza uğrar. Reaktif oksijen ürünleri tarafından tetiklenen apoptoz oranı bitkisel içerikli gıda takviyeleri ile azaldığını

gösteren çalışmalar mevcuttur (Hu et al., 2017; Yoshihara et al., 2017).

2.5. Mitokondriyal ve Oksidatif Stres

Membrana bağlı olan mitokondri organeli, kalsiyum sinyali, hücre büyümesi ve farklılaşması, hücre döngüsü kontrolü ve hücre ölümü gibi hücresel fonksiyonlarında rol oynamaktadır. Mitokondriyal disfonksiyon yaşa bağlı hastalıklara, nörodejeneratif rahatsızlıklara, iskemik hasarlara neden olmaktadır. Mitokondriyal disfonksiyonu sırasında reaktif oksijen radikallerinin miktarında artış görülmektedir.

İnsan uzay yolculuğu sırasında yapılan çalışmalarda vücut kütlesi, beslenme, oküler yapı, kardiyovasküler, sinir, bağışıklık sistemlerinde fizyolojik değişimler olduğu görülmüştür (Garrett-Bakelman et al., 2019). Bu fizyolojik değişimlerin altında yatan mekanizma mitokondriyal disfonksiyonudur. Mikrogravite ortamı mitokondrinin biyolojik fonksiyonunu etkiler. Glikoz trikarboksilik asit döngüleri, ROS seviyeleri ve nikotiamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz aktivitesinin yukarı regülasyonuna sebep olurken ATP üretimi ve mitokondriyal solunum zinciri bileşenleri ile aşağı regülasyon görülür (Nguyen, Tran, Kim, & Yang, 2021).

3. SONUÇ

Uzay uçuşu çalışmaları hücre biyolojisi araştırmaları için büyük değer taşımaktadır. Günümüze kadar yapılan araştırmalara bakıldığında mikro yerçekiminin hücreler üzerinde çoğalma, bölünme ve hücresel fonksiyonlarda değişikliklere neden olduğunu göstermektedir. Bu değişiklikler hücre iskelet düzenini bozarak hücre büyümesini, göçünü ve apoptozu etkilemektedir.

Sonuç olarak, hücre biyolojisi hakkında yeni çalışmalar yapıldıkça, mikro yerçekimin hücre fonksiyonları üzerine olan

olumsuz etkilerin ortadan kaldırılması veya azaltılması için yeni yöntemler geliştirilecektir.

KAYNAKÇA

Aguirre, J. I., Plotkin, L. I., Stewart, S. A., Weinstein, R. S., Parfitt, A. M., Manolagas, S. C., & Bellido, T. (2006). Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, *21*(4), 605–615. https://doi.org/10.1359/JBMR.060107

Akhtar, F., & Bokhari, S. R. A. (2023). *Apoptosis*. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Böhm, I., & Schild, H. (2003). Apoptosis: The complex scenario for a silent cell death. *Molecular Imaging and Biology*, *5*(1), 2–14. https://doi.org/10.1016/S1536-1632(03)00024-6

Cai, X., Liang, C. W., Muralidharan, S., Kao, J. P. Y., Tang, C. M., & Thompson, S. M. (2004). Unique roles of SK and Kv4.2 potassium channels in dendritic integration. *Neuron*, *44*(2), 351–364. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.026

Cogoli, A., Tschopp, A., & Fuchs-Bislin, P. (1984). Cell sensitivity to gravity. *Science (New York, N.Y.)*, *225*(4658), 228–230. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.6729481

Debanne, D., Daoudal, G., Sourdet, V., & Russier, M. (2003). Brain plasticity and ion channels. *Journal of Physiology, Paris*, *97*(4–6), 403–414. https://doi.org/10.1016/J.JPHYSPARIS.2004.01.004

Gaboyard, S., Blanchard, M. P., Travo, C., Viso, M., Sans, A., & Lehouelleur, J. (2002). Weightlessness affects cytoskeleton of rat utricular hair cells during maturation in vitro. *Neuroreport*, *13*(16), 2139–2142. https://doi.org/10.1097/00001756-200211150-00030

Garrett-Bakelman, F. E., Darshi, M., Green, S. J., Gur, R. C., Lin, L., Macias, B. R., … Turek, F. W. (2019). The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science (New York, N.Y.)*, *364*(6436). https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAU8650

Goldberg, E. M., Clark, B. D., Zagha, E., Nahmani, M., Erisir, A., & Rudy, B. (2008). K+ channels at the axon initial segment dampen near-threshold excitability of neocortical fast-spiking GABAergic interneurons. *Neuron*, *58*(3), 387–400. https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2008.03.003

Goldermann, M., & Hanke, W. (2001). Ion channel are sensitive to gravity changes. *Microgravity Science and Technology*, *13*(1), 35–38. https://doi.org/10.1007/BF02873330

Gong, K., Feng, S. S., Go, M. L., & Soew, P. H. (2002). Effects of pH on the stability and compressibility of DPPC/cholesterol monolayers at the air-water interface. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, *207*(1–3), 113–125. https://doi.org/10.1016/S0927-7757(02)00043-2

Gullingsrud, J., & Schulten, K. (2004). Lipid bilayer pressure profiles and mechanosensitive channel gating. *Biophysical Journal*, *86*(6), 3496–3509. https://doi.org/10.1529/BIOPHYSJ.103.034322

Hu, N. F., Chang, H., Du, B., Zhang, Q. W., Arfat, Y., Dang, K., & Gao, Y. F. (2017). Tetramethylpyrazine ameliorated disuse-induced gastrocnemius muscle atrophy in hindlimb

unloading rats through suppression of Ca2+/ROS-mediated apoptosis. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme*, *42*(2), 117–127. https://doi.org/10.1139/APNM-2016-0363

Hughes-Fulford, M., & Lewis, M. L. (1996). Effects of Microgravity on Osteoblast Growth Activation. *Experimental Cell Research*, *224*(1), 103–109. https://doi.org/10.1006/EXCR.1996.0116

Ingber, D. (1999). How cells (might) sense microgravity. *The FASEB Journal*, *13*(9001), S3–S15. https://doi.org/10.1096/FASEBJ.13.9001.S3

Kerr, J. F. R., Wyllie, A. H., & Currie, A. R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *British Journal of Cancer*, *26*(4), 239–257. https://doi.org/10.1038/BJC.1972.33

Klinke, N., Goldermann, M., & Hanke, W. (2000). Properties of Alamethicin incorporated into planar lipid bilayers under the influence of microgravity. *Acta Astronautica*, *47*(10), 771–773. https://doi.org/10.1016/S0094-5765(00)00115-6

Koch, C., & Segev, I. (2000). The role of single neurons in information processing. *Nature Neuroscience*, *3 Suppl*(11s), 1171–1177. https://doi.org/10.1038/81444

Koeppen Bruce M, & Stanton Bruce A (Eds.). (2018). *Berne & Levy Physiology*.

Kohn, F. P. M., & Ritzmann, R. (2018). Gravity and neuronal adaptation, in vitro and in vivo-from neuronal cells up to neuromuscular responses: a first model. *European Biophysics Journal : EBJ*, *47*(2), 97–107. https://doi.org/10.1007/S00249-017-1233-7

Kossmehl, P., Shakibaei, M., Cogoli, A., Infanger, M., Curcio, F., Schönberger, J., … Grimm, D. (2003). Weightlessness induced apoptosis in normal thyroid cells and papillary thyroid carcinoma cells via extrinsic and intrinsic pathways. *Endocrinology*, *144*(9), 4172–4179. https://doi.org/10.1210/EN.2002-0171

Lewis, M. L., & Hughes-Fulford, M. (2000). Regulation of heat shock protein message in Jurkat cells cultured under serum-starved and gravity-altered conditions. *Journal of Cellular Biochemistry*, *77*(1), 127–134.

McBride, A., Houtmann, S., Wilde, L., Vigil, C., Eischen, C. M., Kasner, M., & Palmisiano, N. (2019). The role of inhibition of apoptosis in acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Frontiers in Oncology*, *9*(MAR), 442772. https://doi.org/10.3389/FONC.2019.00192/BIBTEX

Meissner, K., Piqueira, J. R., & Hanke, W. (2004). Fluorescent and dispersion experiments on biological membranes under micro-gravity. *Ournal of Gravitational Physiology : A Journal of the International Society for Gravitational Physiology*, *11*(2), 195–196.

Nakashima, T., Hayashi, M., Fukunaga, T., Kurata, K., Oh-Hora, M., Feng, J. Q., … Takayanagi, H. (2011). Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nature Medicine*, *17*(10), 1231–1234. https://doi.org/10.1038/NM.2452

Nguyen, H. P., Tran, P. H., Kim, K. S., & Yang, S. G. (2021). The effects of real and simulated microgravity on cellular mitochondrial function. *NPJ Microgravity*, *7*(1). https://doi.org/10.1038/S41526-021-00171-7

Plotkin, L. I., Gortazar, A. R., Davis, H. M., Condon, K. W., Gabilondo, H., Maycas, M., … Bellido, T. (2015). Inhibition

of osteocyte apoptosis prevents the increase in osteocytic receptor activator of nuclear factor κB ligand (RANKL) but does not stop bone resorption or the loss of bone induced by unloading. *The Journal of Biological Chemistry*, *290*(31), 18934–18942. https://doi.org/10.1074/JBC.M115.642090

Richard, S., Henggeler, D., Ille, F., Beck, S. V., Moeckli, M., Forster, I. C., … Egli, M. (2012). A semi-automated electrophysiology system for recording from xenopus oocytes under microgravity conditions. *Microgravity Science and Technology*, *24*(4), 237–244. https://doi.org/10.1007/S12217-012-9307-8/METRICS

Saelens, X., Festjens, N., Vande Walle, L., Van Gurp, M., Van Loo, G., & Vandenabeele, P. (2004). Toxic proteins released from mitochondria in cell death. *Oncogene*, *23*(16), 2861–2874. https://doi.org/10.1038/SJ.ONC.1207523

Schaffhauser, D. F., Andrini, O., Ghezzi, C., Forster, I. C., Franco-Obregón, A., Egli, M., & Dittrich, P. S. (2011). Microfluidic platform for electrophysiological studies on Xenopus laevis oocytes under varying gravity levels. *Lab on a Chip*, *11*(20), 3471–3478. https://doi.org/10.1039/C0LC00729C

Schatten, H., Chakrabarti, A., Taylor, M., Sommer, L., Levine, H., Anderson, K., … Kemp, R. (1999). Effects of spaceflight conditions on fertilization and embryogenesis in the sea urchin Lytechinus pictus. *Cell Biology International*, *23*(6), 407–415. https://doi.org/10.1006/CBIR.1999.0371

Shah, M. M., Hammond, R. S., & Hoffman, D. A. (2010). Dendritic ion channel trafficking and plasticity. *Trends in Neurosciences*, *33*(7), 307–316. https://doi.org/10.1016/J.TINS.2010.03.002

Sieber, M., Hanke, W., Kohn, F. P. M., Sieber, M., Hanke, W., & Kohn, F. P. M. (2014). Modification of Membrane Fluidity by Gravity. *Open Journal of Biophysics*, *4*(4), 105–111. https://doi.org/10.4236/OJBIPHY.2014.44012

Simon, S. A., Advani, S., & McIntosh, T. J. (1995). Temperature dependence of the repulsive pressure between phosphatidylcholine bilayers. *Biophysical Journal*, *69*(4), 1473–1483. https://doi.org/10.1016/S0006-3495(95)80017-2

Sjöström, P. J., & Nelson, S. B. (2002). Spike timing, calcium signals and synaptic plasticity. *Current Opinion in Neurobiology*, *12*(3), 305–314. https://doi.org/10.1016/S0959-4388(02)00325-2

Sundaresan, A., & Pellis, N. R. (2009). Cellular and genetic adaptation in low-gravity environments. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1161*, 135–146. https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.2009.04085.X

Yoshihara, T., Yamamoto, Y., Shibaguchi, T., Miyaji, N., Kakigi, R., Naito, H., … Sugiura, T. (2017). Dietary astaxanthin supplementation attenuates disuse-induced muscle atrophy and myonuclear apoptosis in the rat soleus muscle. *The Journal of Physiological Sciences : JPS*, *67*(1), 181–190. https://doi.org/10.1007/S12576-016-0453-4

UZAYDA İNSAN: MİKROGRAVİTENİN SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Simge ÜNAY[1]

Ferhat ŞİRİNYILDIZ[2]

1. GİRİŞ

Dünya oluşum süreci boyunca fiziksel ve kimyasal faktörlerde sayısız değişiklikler meydana gelmiştir. Oluşum süreci boyunca yerçekimi yön ve büyüklük bakımından sabit kalmıştır (Mariggiò & Illic, 2015). Dünyadaki yer çekimi ortalama 1 g (gravity) değerine sahiptir. İnsan sinir sistemi hücresel ve davranışsal fonksiyonlarını bu fiziksel çevreye göre uyarlanmıştır. Sabit vektör uyaran olan yerçekimi insan beyninde motor hareketleri, vücut dengesi gibi önemli faaliyetleri algılayan sistemlerin oluşmasında önemli rol oynamaktadır.

Uzun yıllardır uzay araştırma merkezlerinde (Ulusal Havacılık ve Uzay Dairesi, Avrupa Uzay Ajansı) gerçekleştirilen insanlı/insansız uzay çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Gerçekleştirilen uzay çalışmaları sırasında insan vücudu mikrogravite, hipergravite gibi farklı yerçekimi seviyelerine maruz kalmaktadır. Bu sebeple farklı yerçekimi seviyelerinde insanlardaki değişen biyolojik süreçlerin incelenmesini amaçlayan çalışmaların önemi gün geçtikçe artmaktadır. Mikrogravite insan sinir sistemini hücresel ve fizyolojik olarak olumsuz şekilde etkileyerek davranışsal ve

[1] Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. simge.unay@lokmanhekim.edu.tr. ORCID: 0000-0002-5582-5574.

[2] Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye. ferhat.sirinyildiz@adu.edu.tr. ORCID:0000-0001-8800-9787.

yapısal bozulmalara yol açtığı görülmüştür (Van Ombergen et al., 2017).

Mikrogravite' nin insan sinir sisteminde meydana getirdiği etkilere bakıldığında gelecekte yapılması planlanan insanlı uzay uçuş görevleri için fizyolojik sorunları önceden tahmin etmek ve yeterli önlemleri almak oldukça önemlidir.

2. SİNİR SİSTEMİ

Sinir sistemi vücudun kontrol ile iç ve dış ortam arasındaki iletişimi sağlamaktadır. Vücudun bölümleri arasındaki sinir iletiminde görev alan nöron ağ sistemidir. Canlı organizmalardaki sinir sistemi merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemi (PSS) olarak ayrılmaktadır. Merkezi sinir sistemi beyin ve omurilik yapılarından meydana gelmektedir. Vücuttan gelen bilgileri işlemede rol almaktadır. Periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi ile vücut bölümleri arasındaki bağlantıyı sağlayan sinir sistemidir. MSS ile PSS arasındaki iletişimi sinir hücreleri ve küçük nöron grupları olan gangliyonlar sağlamaktadır. Ayrıca omurilikten dorsal ve ventral köklerden, beyinden kraniyal sinir liflerinden MSS ile PSS arasındaki geçiş sağlanır (Koeppen Bruce M & Stanton Bruce A, 2018).

Merkezi sinir sisteminde bulunan Nöroblastlar farklılaşmamış öncü hücrelerdir. Nöroblastlar amitotik hale gelerek göç ederler. Daha sonra hedef hücre ile iletişim kurmak ve farklılaşarak nöron hücresi haline gelmesi için akson kısımları filizlenir. Nöronal plastisite, nöroblastların farklılaşmasından önce, hücrelerin çoğalmasının ve göçünün zamanlanmasına ve ifadesine bağlıdır (Saltzman, 2004).

Sinir sisteminde bulunan hücre tipleri nöronlar ve nöroglialardır. Bir nöronun işlevi kendi elektriksel özelliklerini diğer nöronlardan gelen elektrokimyasal sinyallerle

entegrasyonuna dayalı olarak sinyal üretmesidir. Nöronlar arasındaki iletişimin gerçekleştiği noktalara sinaps denmektedir. Sinapslar sinaptik iletim sürecinde nöronal fonksiyon için önemli bir rol oynamaktadır. Nöroglialar ise nöronların hem metabolik hem de bir arada durmalarını sağlayan yardımcı hücreler olarak karakterize edilmiştir (Koeppen Bruce M & Stanton Bruce A, 2018).

2.1.Mikrogravite ve Sinir Sistemine Etkileri

Dünyada bulunan yerçekimi, ağırlıksız koşullarda kaybedilen hücre ve organellerin durumunu korumaktan sorumludur (Buckey et al., 2018). Sinir sistemindeki fizyolojik süreçler reseptörler, genler ve nöronal membran iyon kanalları gibi çeşitli biyobelirteçler ile ifade edilir. Bu biyobelirteçler öğrenme, hafıza ve plastisitede önemli rol oynar. Yer çekimi altındaki homeostatik dengede olan tüm biyolojik süreç mikrogravite ortamında değişikliklere uğramaktadır (Demontis et al., 2017). Bu değişiklikler beynin farklı alanlarındaki reseptörlerde ve nöronal membran iyon kanallarında bir dizi biyolojik mekanizmaya yol açar. Ön beyin, hipokampüs ve kortekste bulunan beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF) ve glial hücrelerden türetilen nörotrofik faktör (GDNF) gibi büyüme faktörleri nöron hücrelerinin hayatta kalmasında rol oynar (Yan et al., 1999). Serotonin ve dopaminerjik sistemde bulunan 5-HT3 reseptör genleri, monoamin oksidaz A ve B, tirozin hidroksilaz (Th), dopamin 1 reseptörleri (D1r) ve katekol-O-metiltransferaz (COMT) duygu ve davranışların düzenlenmesinde rol oynar ve bunların beyindeki konumları işlevlerini belirler (Brunner, 1996; Männistö & Kaakkola, 1999; Pompeiano et al., 1994). Apoptoz düzenleyici (BAX) genleri ile BCL2 genleri tarafından kodlanan B hücreli lenfoma-ekstra büyük (BCL-xL) hücre canlılığı ile ilişkilidir. Monoamin oksidaz A ve B tüm hücre tiplerinde bulunur (Kale et al., 2018). Tirozin hidroksilaz (Th) daha çok merkezi sinir sisteminde, adrenal medulla da konumlanır.

Merkezi sinir sisteminde dopamin 1 sınıfı reseptörlerde DRD1 ekspresyonu en yüksek dorsal striatumda (kaudat ve putamen) ve ventral striatumda (çekirdek akumbens ve olfaktör tüberkül) kısmında bulunur (Kale et al., 2018). Amigdala, serebral korteks, septum, talamus ve hipotalamus alanlarında DRD1 mRNA ekspresyonu düşük seviyelerdedir. Katekol-O-metiltransferaz (COMT) prefrontal kortekse bulunan ve dopamin yıkımında rol oynayan bir enzimdir (Laron, 2001). Bahsedilen biyobelirteçlerin aşağı ve yukarı ekspresyonu, Alzheimer, Parkinson gibi patolojik durumlara, hafıza ve öğrenme fonksiyonlarının düzensizliğine neden olabilmektedir (Funke et al., 2005; Siddiqui & dLevey, 1999).

2.1.1. Beyinde Oksidatif Stres

Mikrogravite hipokampüs de oksidatif strese neden olabilmektedir. Oksidatif strese neden olan mekanizmalar glukokortikoid reseptörlerin yüksek aktivasyonuyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Mikrogravite ortamın farelerin hipokampüslerinde serebral enerji metabolizmasında rol alan pirüvat dehidrogenaz (PDK-1) ve anormal katlanmış proteinlerin birikmesini önleyen Beta-sinüklein miktarında azalttığı gösterilmiştir (Sarkar et al., 2006).

10 yılı aşkın süre ile yapılan çalışmalara rağmen mikrogravite ortamında meydana gelen nörolojik değişimlerin mekanizması hala kesin değildir (Kermorgant et al., 2020). Mikrogravite ortamına maruz kalmak beyin parankiminde, beyin omurilik sıvısında (BOS) ve kan damarlarındaki akışında değişikliklere yol açar (Lee et al., 2020; Rasmussen et al., 2020; Roberts et al., 2017). Ayrıca mikrogravite ‘nin beyine olan etkileri davranışsal, yapısal ve fonksiyonel olarak 3 ayrı şekilde tanımlanır. Davranışsal etkiler arasında; denge (Cohen et al., 2012; Layne et al., 2001), hareket (Cohen et al., 2012; Miller et al., 2010), fonksiyonel hareketlilik (Koppelmans et al., 2017; Lee

et al., 2020) ve dinamik denge bozukluğu (Reschke et al., 2009), mental olarak yavaşlama, konsantrasyonda zayıflama (Welch et al., 2009), göz hareketlerinde değişimler (Clément et al., 1993; Kornilova et al., n.d.)yer almaktadır. Beyin yapısında; hipokampal hacimde azalma (Stahn et al., 2019), total beyin hacminde ve beyin omurilik sıvısında artış (Kramer et al., 2020), frontal alanda gri madde miktarında azalma (Koppelmans et al., 2017), beyaz madde bütünlüğünde azalma (Riascos et al., 2019) gibi değişimler görülmektedir. Beyin fonksiyonu etkilerinde; vestibüler süreç boyunca nöronal etkinliğinde azalma (Yuan et al., 2018), iki görevi aynı anda yapma kabiliyetinde azalma (Yuan et al., 2016) ve mikrogravite ortamına maruz kalınması nedeniyle serebral kan akışında değişimler vardır (Bondar et al., 1993).

2.1.2. Serebral Kan Akışı

Serebral kan akışı (CBF), beynin ihtiyacı olduğu yapıları ve metabolizmayı açıklamaktadır. Bozulmuş olan CBF, mikrograviteden kaynaklanan bilişsel bozulmayı açıklayabilmektedir (Du et al., 2021). Uzay uçuşu esnasında elde edilen veriler artmış (Kawai et al., 1993), azalmış (Arbeille et al., 2008; Sun et al., 2001) veya değişmemiş (Iwasaki et al., 2007) CBF hızını (CBFV) ortaya koymuştur. Mikrogravite ortamındayken CBFV değeri başlangıçta artmaktadır. Ancak mikrogravite ortamına maruz kalma süresi arttıkça da CBFV değeri normal değerler aralığına geri dönmektedir (Arbeille et al., 2001).

İnsanın teratoryal adaptasyonu sonucu gelişmiş olan, iki ayak üzerinde dik şekilde hareket edebilmesine imkân tanıyan, ağırlık merkezine paralel ilerleyen eksen hattı bulunmaktadır. Mikrogravite ortamındayken ayak-baş vektörü ortadan kalkmaktadır. Bu sebeple perfüzyon basıncının artışına bağlı olarak serebrovasküler dirençte artma görülür. Kalp-damar sisteminin özelliği değişmeye müsait bir durum oluşur (Hargens

& Watenpaugh, 1996). Serebral vaskülatördeki değişimler serebral dolaşımı etkileyerek nörolojik semptomlar görülmektedir (Du et al., 2021).

2.1.3. Uzay Hareket Hastalığı (Uzay Tutması)

Mikrogravite etkisinin doğrudan etkilerinin gözlenebileceği özel çalışma gruplarının başında uzay yolcuları gelmektedir. Bu kapsamda, mikrogravite ortamına maruz kalan yarıdan fazla astronotlarda birkaç saat veya gün boyunca halsizlik, mide bulantısı, kusma, baş dönmesi gibi semptomlar görülür. Bu semptomlar tarafından tanımlanan "uzay hareket hastalığı (SMS)" veya "uzay tutması" ilk olarak Titov tarafından adlandırılmıştır (Schneider & Crosby, 1980). Uzay hareket hastalığının nörolojik semptomların serebral hemodinamiğin değişmesinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir (Du et al., 2021). Hemodinamiğin değişmesi sefalik sıvını yer değiştirmesine neden olmaktadır. Mikrograviteye bağlı bir sefalik sıvısı kayması, koroidal şişmeye ve ardından koroidin sert skleral dokuya karşı genişlemesine yol açarak göz içi basıncında (GİB) ani bir artışa neden olabilir (T. Mader et al., n.d.; T. H. Mader et al., 1993). Ortalama <6.5 mmHg'lik GİB tanımlanan oküler hipotoninin, disk ödemine, arka kürede düzleşmeye neden olduğu saptanmıştır (Taibbi et al., 2013). Sefalik sıvının yer değiştirmesi sonucunda beyinde kan hacminin ve kafa içi basıncında (ICP) artması görülmektedir. Sıvının alt ekstremitelerden üst ekstremitelere geçişi hücreler arası sıvı hacminin artmasına neden olur. Mikrogravite 'nin hidrostatik gradyanının olmaması kan-beyin bariyerinin (BBB) geçirgenliğini arttırabilmektedir (Lakin et al., 2007).

2.2.Mikrogravite 'nin Elektrofizyoloji Üzerine Etkileri

Mikrogravite 'nin sinir sistemi üzerinde doğrudan etkisi sinyal yolaklarının ve hücresel haberleşme ağının inhibesine neden olmaktadır. Yer çekimi kuvveti canlı organizmalarda

iskelet kasının aktive etmede ve kontrolünde öneme sahiptir. Değişen yer çekimi seviyelerinde vücuttaki elektrofizyoloji üzerindeki önemli etkileri vardır. Bu etkileri araştırmada birçok farklı teknikler tercih edilmektedir.

2.2.1. Periferik Sinir Stimülasyonu

Periferik sinir stimülasyon (PNS) yöntemi iskelet kasının doğrudan motor (M dalgası) ve reflektör yanıtlarının (H refleksi) temporal ve uzamsal özelliklerini içeren sinir iletimi hakkında bilgi sağlayan noninvaziv bir yöntemdir (Crone et al., 1990; Zehr, 2002). Harici elektriksel uyarı ile nöronlar, aksonlar veya hücre gövdeleri depolarize edilir ve kasın bipolar potansiyel farkı ölçülür ve yorumlanır (Ritzmann et al., 2016). Parabolik uçuşlarda ay (0.16 g) ve Mars (0.36 g) gibi ortamlarda nöronları depolarize etmek için PNS'nin daha yüksek bir stimülasyon akımına ihtiyaç vardır. Hiper gravite (1.8 g) ortamında ise ihtiyaç duyulan akım daha düşüktür (Ritzmann et al., 2016). Maruz kalınan yer çekim seviyesi saniyeler olsa bile stimülasyon akımı etkilenmektedir (Ritzmann et al., 2011).

H-refleks genliği, kasların uyarılması sonucu nöronlar meydana gelen sinyaldir ve duyusal liflerin elektriksel uyarımı sonrasında kas kasılma ile orantılıdır. H-refleks genliği yer çekimi seviyesine göre değişmeler göstermektedir (Kramer et al., 2020; Miyoshi et al., 2003; Nomura et al., 2001.; Ohira et al., 2002.; Ritzmann et al., 2013; Sato et al., 2001). Tepeden tepeye amplitüdler hiper gravite ortamında artmaktadır (Miyoshi et al., 2003; Ritzmann et al., 2013). Mikrogravite ya da düşük yer çekimi ortamında H-refleksi kesin sonuçlar vermemektedir. Mars ve Ay ortamlarında tepeden tepeye genliklerin azalmaktadır. Ancak daha az yer çekim ortamlarında H-refleks genliğinde büyük oranda düşüşe neden olmaktadır (Ritzmann et al., 2011). Mikrogravite ortamında ise H-refleks genliğinde artma ya da azalma olmamaktadır (Kramer et al., 2020; Miyoshi et al., 2003;

Nomura et al., 2001; Ohira et al., 2002; Sato et al., 2001). Uluslararası Uzay İstasyonu'nda (ISS) gerçekleştirilen araştırmalar sonucunda uzun süre maruz kalınan uzay ortamında (5 ay) H-reflekslerinde azalma olduğunu ancak Dünya yer çekimi ortamına geri dönülmesinden kısa süre sonra H-reflekslerinde eski haline geri döndüğü görülmüştür (Watt, 2003). Bu tutarsız sonuçlar uzun süreli görevlerde aktif uyum sağlama süreçleri ve metodolojik farklılıklar nedeniyle açıklanabileceği düşünülmektedir (Ritzmann et al., 2013).

Nöromüsküler latans, elektriksel uyarı ile kas yanıtının oluşması arasındaki süreyi tanımlar. Kademeli olarak azalan yer çekimi ortamında H-refleks ve M dalgası latanslarında artış görülmektedir (Ritzmann et al., 2013). Hiper ve mikro gravite ortamlarının ise H-refleks ve M dalga latanslarında bir etkisi olmamaktadır (Ohira et al., 2002).

H-refleksi süresi, kas yanıtının oluşmasından başlangıç sürecine kadar geçen süredir. Artan yer çekimiyle beraber H-refleksi süresi ve M dalgalarının süresi kademeli olarak azalmaktadır (Ritzmann et al., 2016).

2.2.2. Beyin Elektro kortikal Aktivite

Mikrogravite veya değişken yer çekimi ortamlarında yapılan çalışmalar merkezi sinir sisteminin çok büyük oranda etkilendiğini göstermektedir. Bu etkiyi göstermek için beyinden elde edilen veriler önemli bir önem taşımaktadır. Elektroensefalografi (EEG) hem kolay hem de gerçek zamanlı sonuçlar verdiği için mikrogravite de elektro kortikal araştırmalar için tercih edilmektedir (Van Ombergen et al., 2017).

Elektroensefalografi yöntemi ile Kafatasına yerleştirilen elektrotlar yardımıyla beynin elektrik aktivitesi görüntülenebilir ve hesaplanabilir. Klinik tanıda önemli bir rol oynamasına karşın sinir aktivitenin mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Ölçülen kafatasının küçük alanda olmasına rağmen EEG sinyali,

senkronize afferent veya efferent, uyarıcı veya engelleyici, nöral aktivitenin toplamını göstermektedir. EEG sinyalinde delta (0.5–4 Hz), theta (4.25–8 Hz), alpha (8.25–13 Hz) ve beta (13.25–32 Hz) olmak üzere 4 farklı beyin dalgası elde edilir. Bu dalgalar fizyolojik süreçlere (beyin hemodinamikleri, kortikal uyarımı, gözlerin açık/kapalı olma durumu), mental durumuna (anksiyete, öğrenme, dinlenme) göre değişkenlikler göstermektedir (Regan 1989) Tüm dalga bantları klinikte önemli hususları yansıtabilir. Örneğin; hızlı dalga aktivitelerinin (alfa ve beta) artması ve yavaş dalga aktivitesi olan delta ve teta dalga bantlarının daha düşük aktivite göstermesi Alzheimer gibi nöropatolojik hastalıkların tanısı olabilmektedir (Vecchio et al., 2013). Bu sebeple, EEG'yi değerlendirirken ortam etkisi önemli bir faktördür (Marušič et al., 2014).

Mikrogravite beynin farklı alanlarındaki beyin dalgalarına etki etmektedir. Uzay uçuşlarında gözler kapalı durumundayken beyinde parieto-oksipital ve sensorimotor alanlarında alfa dalgalarında artış görülmektedir. Dünya yer çekimi ile mikrogravite ortamları karşılaştırıldığında alfa tepe frekansı 9.9 Hz'den 10.4 Hz'e bir kayma olmaktadır (Cheron et al., 2006). Ayrıca gözler açık duruma gelmeden önce mu genliğinde azalma olurken, gözler açık duruma geldiğinde alfa ritmi azalmaktadır. Sensorimotor ve parieto-oksipital kortekslerin yer çekiminden etkilenen ortak bir ağa sahip oldukları ve alfa, mu dalgalarının değişimi yer çekimi ile duyusal girdilerin azalmasıyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir (Cheron et al., 2006). Bilateral motor korteksin yanı sıra beyincikte ve vestibüler ağ sisteminde alfa dalgalarında azalmaya sebep olmaktadır (Cebolla et al., 2016). Mikrogravite ortamında EEG aktivitesinin değişmesinin sebebi; yer çekiminin olmaması dikey ekseni ortadan kaldırır ve bu sebeple uzayda gerekli olan görsel ve vestibüler girdilerin entegrasyonu değişmekte olduğu düşünülmektedir (Cheron et al., 2006).

Simüle edilmiş mikrogravite çalışmalarında alfa ve teta dalgalarında artış olmaktadır. Ancak bazı çalışmalarda frekans aralıklarının deltadan betaya doğru bir geçiş olduğu gösterilmiştir. Bunun altında yatan sebebin net olmamakla birlikte beynin hemodinamiğinin bozulması olduğu düşünülmektedir (Marušič et al., 2014).

2.2.3. Sempatik ve Parasempatik Sinir Aktivitesi

Plazma noradrenalin seviyesi sempatik sinir aktivitesini elde etmek sebebiyle yararlanılmaktadır (Ertl et al., 2002). Mikronörografik olarak kaydedilen nöral aktivite kas sempatik nöronal aktivite (MSNA) ve cilt sempatik nöronal aktivite (SSNA) olarak 2 ayrı grup olarak elde edilir. Kas sempatik nöronal aktivite (MSNA), yerçekimine karşı kan basıncı değişikliklerine yanıt vererek vazomotor fonksiyonunu kontrol eder (Iwase et al., 1995). MSNA, sabit kan basıncını korumak için arteriyel baroreseptörler aracılığıyla kan basıncının anlık dalgalanmalarıyla bağlantılı olarak değişir (Joho et al., 2016).

İnsanlarda uzay uçuşu öncesinde sempatik sinir aktivitesinde artış olmakta, uzun süreli uzay uçuşundan sonra ise kalp hızı sinyallerine uygulanan güç spektral analizi sonucu elde edilen vagal aktivite azalmaktadır. Uzun süreli mikrogravite ortamına maruz kalmak (Iwase et al., 1995), 6°'lik baş aşağı pozisyonda durmak (Kamiya et al., 2009) MSNA da artışa neden olmaktadır.

2.2.4. Kalbin Elektriksel Aktivitesi

Kalbin kasılması sırasında elektriksel bir aktivite oluşmaktadır. Bu oluşan aktivite elektrokardiyografi (EKG)ile ölçüm yapılmaktadır. Kalbin elektriksel aktivitesinde P, QRS ve T dalgaları olmak üzere 3 ana dalga vardır. Her bir dalga kalbin kasılma sırasındaki olayları temsil etmektedir. P dalgası, atriumların depolarizasyonu, QRS dalgası, ventriküllerin depolarizasyonu, T dalgası ventriküllerin repolarizasyonu

sırasında oluşan biyoelektrik güçlerdir. Dalgaların görülme süreleri birbirinden farklı olmakla birlikte klinik açıdan da önemli olmaktadır. PR aralığı 0,12-0,22 saniye, QRS süresi 0,12 saniyeden az, QT süresi ortalama erkeklerde 0,45 saniyeden az, kadınlarda ise 0,47 saniyeden azdır (Klabunde, 2017).

Uzay çalışmaları esnasında yapılan çalışmalar sonucunda uzun süreli mikrogravite kardiyak elektriksel aktivite üzerinde etkileri olduğu belirlenmiştir (Palacios et al., 2019). Özellikle mikrogravite' nin ventriküller repolarizasyonunu önemli ölçüde değiştirmektedir (Bolea et al., 2012; Caiani et al., 2013; D'Aunno et al., 2003; Grenon et al., 2005; Sakowski et al., 2011). Ventriküller repolarizasyonunda meydana gelen değişiklikler sempatik uyarıma yanıt olarak kabul edilebilmektedir (Palacios et al., 2019).

3. SONUÇ

Mikrogravite çalışmaları sinir sistemi araştırmaları için büyük değer taşımaktadır. Günümüze kadar yapılan araştırmalara bakıldığında mikro yerçekiminin merkezi ve periferik sinir sistemi üzerinde değişikliklere neden olduğunu göstermektedir. Bu değişiklikler bazı nöropatolojik hastalıkların oluşmasında rol oynamaktadır.

Sonuç olarak, mikrogravite' nin sinir sistemi üzerindeki etkileri hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Gelecekte yapılan araştırmalar ile bu kısıtlılığın ortadan kaldırılması beklenmektedir.

KAYNAKÇA

Arbeille, P., Fomina, G., Roumy, J., Alferova, I., Tobal, N., & Herault, S. (2001). Adaptation of the left heart, cerebral and femoral arteries, and jugular and femoral veins during short-

and long-term head-down tilt and spaceflights. *European Journal of Applied Physiology*, *86*(2), 157–168. https://doi.org/10.1007/S004210100473

Arbeille, P., Kerbeci, P., Mattar, L., Shoemaker, J. K., & Hughson, R. (2008). Insufficient flow reduction during LBNP in both splanchnic and lower limb areas is associated with orthostatic intolerance after bedrest. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, *295*(5). https://doi.org/10.1152/AJPHEART.509.2008

Bolea, J., Caiani, E. G., Pueyo, E., Laguna, P., & Almeida, R. (2012). Microgravity effects on ventricular response to heart rate changes. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*, *2012*, 3424–3427. https://doi.org/10.1109/EMBC.2012.6346701

Bondar, R. L., Kassam, M. S., Stein, F., & Dunphy, P. T. (1993). Cerebrovascular response to standing post spaceflight. *Aviat Space Environ Med*.

Brunner, H. G. (1996). MAOA deficiency and abnormal behaviour: perspectives on an association. *Ciba Foundation Symposium*, *194*. https://doi.org/10.1002/9780470514825.CH9

Buckey, J. C., Phillips, S. D., Anderson, A. P., Chepko, A. B., Archambault-Leger, V., Gui, J., & Fellows, A. M. (2018). Microgravity-induced ocular changes are related to body weight. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, *315*(3), R496–R499. https://doi.org/10.1152/AJPREGU.00086.2018/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH60071895080001.JPEG

Caiani, E. G., Pellegrini, A., Bolea, J., Sotaquira, M., Almeida, R., & Vaïda, P. (2013). Impaired T-wave amplitude

adaptation to heart-rate induced by cardiac deconditioning after 5-days of head-down bed-rest. *Acta Astronautica*, *91*, 166–172. https://doi.org/10.1016/J.ACTAASTRO.2013.05.016

Cebolla, A. M., Petieau, M., Dan, B., Balazs, L., McIntyre, J., & Cheron, G. (2016). "Cerebellar contribution to visuo-attentional alpha rhythm: insights from weightlessness." *Scientific Reports*, *6*. https://doi.org/10.1038/SREP37824

Cheron, G., Leroy, A., De Saedeleer, C., Bengoetxea, A., Lipshits, M., Cebolla, A., Servais, L., Dan, B., Berthoz, A., & McIntyre, J. (2006). Effect of gravity on human spontaneous 10-Hz electroencephalographic oscillations during the arrest reaction. *Brain Research*, *1121*(1), 104–116. https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2006.08.098

Clément, G., Popov, K. E., & Berthoz, A. (1993). Effects of prolonged weightlessness on horizontal and vertical optokinetic nystagmus and optokinetic after-nystagmus in humans. *Experimental Brain Research*, *94*(3), 456–462. https://doi.org/10.1007/BF00230203

Cohen, H. S., Kimball, K. T., Mulavara, A. P., Bloomberg, J. J., & Paloski, W. H. (2012). Posturography and locomotor tests of dynamic balance after long-duration spaceflight. *Journal of Vestibular Research : Equilibrium & Orientation*, *22*(4), 191–196. https://doi.org/10.3233/VES-2012-0456

Crone, C., Hultborn, H., Mazières, L., Morin, C., Nielsen, J., & Pierrot-Deseilligny, E. (1990). Sensitivity of monosynaptic test reflexes to facilitation and inhibition as a function of the test reflex size: a study in man and the cat. *Experimental Brain Research*, *81*(1), 35–45. https://doi.org/10.1007/BF00230098

D'Aunno, D. S., Dougherty, A. H., DeBlock, H. F., & Meck, J. V. (2003). Effect of short- and long-duration spaceflight on QTc intervals in healthy astronauts. *American Journal of*

Cardiology, *91*(4), 494–497. https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)03259-9

Demontis, G. C., Germani, M. M., Caiani, E. G., Barravecchia, I., Passino, C., & Angeloni, D. (2017). Human Pathophysiological Adaptations to the Space Environment. *Frontiers in Physiology*, *8*(AUG). https://doi.org/10.3389/FPHYS.2017.00547

Du, J., Cui, J., Yang, J., Wang, P., Zhang, L., Luo, B., & Han, B. (2021). Alterations in Cerebral Hemodynamics During Microgravity: A Literature Review. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *27*. https://doi.org/10.12659/MSM.928108

Ertl, A. C., Diedrich, A., Biaggioni, I., Levine, B. D., Robertson, R. M., Cox, J. F., Zuckerman, J. H., Pawelczykd, J. A., Ray, C. A., Buckey, J. C., Lane, L. D., Shiavi, R., Gaffney, F. A., Costa, F., Holt, C., Blomqvist, C. A., Eckberg, D. L., Baisch, F. J., & Robertson, D. (2002). Human muscle sympathetic nerve activity and plasma noradrenaline kinetics in space. *The Journal of Physiology*, *538*(Pt 1), 321–329. https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2001.012576

Funke, B., Malhotra, A. K., Finn, C. T., Plocik, A. M., Lake, S. L., Lencz, T., DeRosse, P., Kane, J. M., & Kucherlapati, R. (2005). COMT genetic variation confers risk for psychotic and affective disorders: a case control study. *Behavioral and Brain Functions : BBF*, *1*, 19. https://doi.org/10.1186/1744-9081-1-19

Grenon, S. M. C. M., Xiao, X., Hurwitz, S., Ramsdell, C. D., Sheynberg, N., Kim, C., Williams, G. H., & Cohen, R. J. (2005). Simulated microgravity induces microvolt T wave alternans. *Wiley Online LibrarySM Grenon, X Xiao, S Hurwitz, CD Ramsdell, N Sheynberg, C Kim, GH Williams, RJ CohenAnnals of Noninvasive Electrocardiology,*

2005•Wiley Online Library, *10*(3), 363–370. https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2005.00654.x

Hargens, A. R., & Watenpaugh, D. E. (1996). Cardiovascular adaptation to spaceflight. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *28*(8), 977–982. https://doi.org/10.1097/00005768-199608000-00007

Regan D - Evoked potentials and evoked magnetic fields, & 1989, undefined. (n.d.). Human brain electrophysiology. *Cir.Nii.Ac.Jp*. Retrieved February 8, 2024, from https://cir.nii.ac.jp/crid/1572543025661076864

Iwasaki, K. I., Levine, B. D., Zhang, R., Zuckerman, J. H., Pawelczyk, J. A., Diedrich, A., Ertl, A. C., Cox, J. F., Cooke, W. H., Giller, C. A., Ray, C. A., Lane, L. D., Buckey, J. C., Baisch, F. J., Eckberg, D. L., Robertson, D., Biaggioni, I., & Blomqvist, C. G. (2007). Human cerebral autoregulation before, during and after spaceflight. *The Journal of Physiology*, *579*(Pt 3), 799–810. https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2006.119636

Iwase, S., Matsukawa, T., Ishihara, S., Tanaka, A., Tanabe, K., Danbara, A., Matsuo, M., Sugiyama, Y., & Mano, T. (1995). Effect of oral ethanol intake on muscle sympathetic nerve activity and cardiovascular functions in humans. *Journal of the Autonomic Nervous System*, *54*(3), 206–214. https://doi.org/10.1016/0165-1838(95)00022-P

Joho, S., Akabane, T., Ushijima, R., Hirai, T., & Kinugawa, K. (2016). Sympathetic Nerve Activity Efferent Drive and Beta-Blocker Treatment - Effect of Interaction in Systolic Heart Failure. *Circulation Journal : Official Journal of the Japanese Circulation Society*, *80*(10), 2149–2154. https://doi.org/10.1253/CIRCJ.CJ-16-0464

Kale, J., Osterlund, E. J., & Andrews, D. W. (2018). BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards

death. *Cell Death and Differentiation*, *25*(1), 65–80. https://doi.org/10.1038/CDD.2017.186

Kamiya, A., Kawada, T., Shimizu, S., Iwase, S., Sugimachi, M., & Mano, T. (2009). Slow head-up tilt causes lower activation of muscle sympathetic nerve activity: loading speed dependence of orthostatic sympathetic activation in humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *297*(1), H53–H58. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00260.2009

Kawai, Y., Murthy, G., Watenpaugh, D. E., Breit, G. A., Deroshia, C. W., & Hargens, A. R. (1993). Cerebral blood flow velocity in humans exposed to 24 h of head-down tilt. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *74*(6), 3046–3051. https://doi.org/10.1152/JAPPL.1993.74.6.3046

Kermorgant, M., Nasr, N., Czosnyka, M., Arvanitis, D. N., Hélissen, O., Senard, J. M., & Pavy-Le Traon, A. (2020). Impacts of Microgravity Analogs to Spaceflight on Cerebral Autoregulation. *Frontiers in Physiology*, *11*. https://doi.org/10.3389/FPHYS.2020.00778

Klabunde, R. E. (2017). Cardiac electrophysiology: normal and ischemic ionic currents and the ECG. *Advances in Physiology Education*, *41*(1), 29–37. https://doi.org/10.1152/ADVAN.00105.2016

Koeppen Bruce M, & Stanton Bruce A (Eds.). (2018). *Berne & Levy Physiology*.

Koppelmans, V., Bloomberg, J. J., De Dios, Y. E., Wood, S. J., Reuter-Lorenz, P. A., Kofman, I. S., Riascos, R., Mulavara, A. P., & Seidler, R. D. (2017). Brain plasticity and sensorimotor deterioration as a function of 70 days head down tilt bed rest. *PloS One*, *12*(8). https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0182236

Kornilova, L., IuV, K., Tarasov, I., i, I. Ii.-K. B., & 1983, undefined. (n.d.). Optokinetic nystagmus and optokinetic resistance of cosmonauts in preflight and postflight periods. *Europepmc.OrgLN Kornilova, K IuV, IK Tarasov, I IIaKosmicheskaia Biologiia i Aviakosmicheskaia Meditsina, 1983•europepmc.Org*. Retrieved February 7, 2024, from https://europepmc.org/article/med/6620948

Kramer, L. A., Hasan, K. M., Stenger, M. B., Sargsyan, A., Laurie, S. S., Otto, C., PloutzSnyder, R. J., Marshall-Goebel, K., Riascos, R. F., & Macias, B. R. (2020). Intracranial Effects of Microgravity: A Prospective Longitudinal MRI Study. *Radiology*, *295*(3), 640–648. https://doi.org/10.1148/RADIOL.2020191413

Lakin, W. D., Stevens, S. A., & Penar, P. L. (2007). Modeling intracranial pressures in microgravity: the influence of the blood-brain barrier. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, *78*(10), 932–936. https://doi.org/10.3357/ASEM.2060.2007

Laron, Z. (2001). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Molecular Pathology : MP*, *54*(5), 311–316. https://doi.org/10.1136/MP.54.5.311

Layne, C. S., Mulavara, A. P., McDonald, P. V., Pruett, C. J., Kozlovskaya, I. B., & Bloomberg, J. J. (2001). Effect of long-duration spaceflight on postural control during self-generated perturbations. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *90*(3), 997–1006. https://doi.org/10.1152/JAPPL.2001.90.3.997

Lee, A. G., Mader, T. H., Gibson, C. R., Tarver, W., Rabiei, P., Riascos, R. F., Galdamez, L. A., & Brunstetter, T. (2020). Spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS) and the neuro-ophthalmologic effects of microgravity: a review and an update. *NPJ Microgravity*, *6*(1). https://doi.org/10.1038/S41526-020-0097-9

Mader, T., Gibson, C., Pass, A., … A. L.-J. of N., & 2013, undefined. (n.d.). Optic disc edema in an astronaut after repeat long-duration space flight. *Journals.Lww.ComTH Mader, CR Gibson, AF Pass, AG Lee, HE Killer, HC Hansen, JP Dervay, MR BarrattJournal of Neuro-Ophthalmology, 2013•journals.Lww.Com*. Retrieved February 7, 2024, from https://journals.lww.com/jneuro-ophthalmology/FullText/2013/09000/Optic_Disc_Edema_in_an_Astronaut_After_Repeat.9.aspx

Mader, T. H., Gibson, C. R., Caputo, M., Hunter, N., Taylor, G., Charles, J., & Meehan, R. T. (1993). Intraocular pressure and retinal vascular changes during transient exposure to microgravity. *American Journal of Ophthalmology*, *115*(3), 347–350. https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)73586-X

Männistö, P. T., & Kaakkola, S. (1999). Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacological Reviews*, *51*(4).

Mariggiò, M., & Illic, G. F. (2015). The effects of simulated microgravity on the human nervous system: the proposal of a three-dimensional glia–neuron co-culture cell model. *Science Proceedings*. https://doi.org/10.14800/SP.892

Marušič, U., Meeusen, R., Pišot, R., & Kavcic, V. (2014). The brain in micro- and hypergravity: the effects of changing gravity on the brain electrocortical activity. *European Journal of Sport Science*, *14*(8), 813–822. https://doi.org/10.1080/17461391.2014.908959

Miller, C. A., Peters, B. T., Brady, R. R., Richards, J. R., Ploutz-Snyder, R. J., Mulavara, A. P., & Bloomberg, J. J. (2010). Changes in toe clearance during treadmill walking after long-duration spaceflight. *Aviation, Space, and*

Environmental Medicine, *81*(10), 919–928. https://doi.org/10.3357/ASEM.2680.2010

Miyoshi, T., Nozaki, D., Sekiguchi, H., Kimura, T., Sato, T., Komeda, T., Nakazawa, K., & Yano, H. (2003). Somatosensory graviception inhibits soleus H-reflex during erect posture in humans as revealed by parabolic flight experiment. *SpringerT Miyoshi, D Nozaki, H Sekiguchi, T Kimura, T Sato, T Komeda, K Nakazawa, H YanoExperimental Brain Research, 2003•Springer*, *150*(1), 109–113. https://doi.org/10.1007/s00221-003-1414-8

Nomura, T., Kawano, F., Ishihara, A., Sato, Y., … G. M.-N., & 2001, undefined. (n.d.). Enhanced Hoffman-reflex in human soleus muscle during exposure to microgravity environment. *Elsevier*. Retrieved February 8, 2024, from https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394001023679

Ohira, Y., Nomura, T., Kawano, F., … M. S.-J. of G., & 2002, undefined. (n.d.). Responses of Hoffman-reflex in human soleus to gravity and/or fluid shift. *Europepmc.OrgY Ohira, T Nomura, F Kawano, M Soduh, A IshiharaJournal of Gravitational Physiology: A Journal of the International, 2002•europepmc.Org*. Retrieved February 8, 2024, from https://europepmc.org/article/med/15002515

Palacios, S., Caiani, E. G., Landreani, F., Martínez, J. P., & Pueyo, E. (2019). Long-Term Microgravity Exposure Increases ECG Repolarization Instability Manifested by Low-Frequency Oscillations of T-Wave Vector. *Frontiers in Physiology*, *10*, 493791. https://doi.org/10.3389/FPHYS.2019.01510/BIBTEX

Pompeiano, M., Palacios, J. M., & Mengod, G. (1994). Distribution of the serotonin 5-HT2 receptor family mRNAs: comparison between 5-HT2A and 5-HT2C receptors. *Brain Research. Molecular Brain Research*,

23(1–2), 163–178. https://doi.org/10.1016/0169-328X(94)90223-2

Rasmussen, J. C., Kwon, S., Pinal, A., Bareis, A., Velasquez, F. C., Janssen, C. F., Morrow, J. R., Fife, C. E., Karni, R. J., & Sevick-Muraca, E. M. (2020). Assessing lymphatic route of CSF outflow and peripheral lymphatic contractile activity during head-down tilt using near-infrared fluorescence imaging. *Physiological Reports*, *8*(4). https://doi.org/10.14814/PHY2.14375

Reschke, M. F., Bloomberg, J. J., Paloski, W. H., Mulavara, A. P., Feiveson, A. H., & Harm, D. L. (2009). Postural reflexes, balance control, and functional mobility with long-duration head-down bed rest. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, *80*(5 Suppl). https://doi.org/10.3357/ASEM.BR06.2009

Riascos, R. F., Kamali, A., Hakimelahi, R., Mwangi, B., Rabiei, P., Seidler, R. D., Behzad, B. B., Keser, Z., Kramer, L. A., & Hasan, K. M. (2019). Longitudinal Analysis of Quantitative Brain MRI in Astronauts Following Microgravity Exposure. *Journal of Neuroimaging : Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, *29*(3), 323–330. https://doi.org/10.1111/JON.12609

Ritzmann, R., Freyler, K., Krause, A., and, A. G.-M. S., & 2016, undefined. (2016). No neuromuscular side-effects of scopolamine in sensorimotor control and force-generating capacity among parabolic fliers. *SpringerR Ritzmann, K Freyler, A Krause, A GollhoferMicrogravity Science and Technology, 2016•Springer*, *28*(5), 477–490. https://doi.org/10.1007/s12217-016-9504-y

Ritzmann, R., Gollhofer, A., applied, A. K.-E. journal of, & 2013, undefined. (2013). The influence of vibration type, frequency, body position and additional load on the neuromuscular activity during whole body vibration.

SpringerR Ritzmann, A Gollhofer, A KramerEuropean Journal of Applied Physiology, 2013•Springer, *113*(1), 1–11. https://doi.org/10.1007/s00421-012-2402-0

Ritzmann, R., Kramer, A., Gollhofer, A., Taube, W., & Ritzmann, R. (2011). The effect of whole body vibration on the H-reflex, the stretch reflex, and the short-latency response during hopping. *Wiley Online LibraryR Ritzmann, A Kramer, A Gollhofer, W TaubeScandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, 2013•Wiley Online Library*, *23*(3), 331–339. https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2011.01388.x

Roberts, D. R., Albrecht, M. H., Collins, H. R., Asemani, D., Chatterjee, A. R., Spampinato, M. V., Zhu, X., Chimowitz, M. I., & Antonucci, M. U. (2017). Effects of Spaceflight on Astronaut Brain Structure as Indicated on MRI. *The New England Journal of Medicine*, *377*(18), 1746–1753. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1705129

Sakowski, C., Starc, V., Smith, S. M., & Schlegel, T. T. (2011). Sedentary long-duration head-down bed rest and ECG repolarization heterogeneity. *Aviation Space and Environmental Medicine*, *82*(4), 416–423. https://doi.org/10.3357/ASEM.2945.2011

Saltzman, W. M. (2004). Cell Growth and Differentiation. *Tissue Engineering*. https://doi.org/10.1093/OSO/9780195141306.003.0009

Sarkar, P., Sarkar, S., Ramesh, V., Hayes, B. E., Thomas, R. L., Wilson, B. L., Kim, H., Barnes, S., Kulkarni, A., Pellis, N., & Ramesh, G. T. (2006). Proteomic analysis of mice hippocampus in simulated microgravity environment. *Journal of Proteome Research*, *5*(3), 548–553. https://doi.org/10.1021/PR050274R

Sato, T., Miyoshi, T., Nakazawa, K., … H. Y.-… P. a J., & 2001, undefined. (n.d.). Reflex response changes during hyper and

microgravity. *Europepmc.OrgT Sato, T Miyoshi, K Nakazawa, H Yano, H TakeokaJournal of Gravitational Physiology: A Journal of the International, 2001•europepmc.Org*. Retrieved February 8, 2024, from https://europepmc.org/article/med/12650189

Schneider, R. C., & Crosby, E. C. (1980). Motion sickness: part I--a theory. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, *51*(1).

Siddiqui, M. F., & dLevey, A. I. (1999). Cholinergictherapies in Alzheimer's disease. *Drugs Future*, *24*.

Stahn, A. C., Gunga, H.-C., Kohlberg, E., Gallinat, J., Dinges, D. F., & Kühn, S. (2019). Brain Changes in Response to Long Antarctic Expeditions. *The New England Journal of Medicine*, *381*(23), 2273–2275. https://doi.org/10.1056/NEJMC1904905

Sun, X. Q., Yao, Y. J., Wu, X. Y., Hao, W. Y., Jiang, S. Z., & Qiao, Z. L. (2001). Changes of cerebral blood flow during 21 d head-down tilt bed rest and the effect of lower body negative pressure during the last week. *Hang Tian Yi Xue Yu Yi Xue Gong Cheng = Space Medicine & Medical Engineering*, *14*(2).

Taibbi, G., Cromwell, R. L., Kapoor, K. G., Godley, B. F., & Vizzeri, G. (2013). The effect of microgravity on ocular structures and visual function: a review. *Survey of Ophthalmology*, *58*(2), 155–163. https://doi.org/10.1016/J.SURVOPHTHAL.2012.04.002

Van Ombergen, A., Demertzi, A., Tomilovskaya, E., Jeurissen, B., Sijbers, J., Kozlovskaya, I. B., Parizel, P. M., Van de Heyning, P. H., Sunaert, S., Laureys, S., & Wuyts, F. L. (2017). The effect of spaceflight and microgravity on the human brain. *Journal of Neurology*, *264*(Suppl 1), 18–22. https://doi.org/10.1007/S00415-017-8427-X

Vecchio, F., Babiloni, C., Lizio, R., De Vico Fallani, F., Blinowska, K., Verrienti, G., Frisoni, G., & Rossini, P. M. (2013). *Resting state cortical EEG rhythms in Alzheimer's disease* (pp. 223–236). https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5307-8.00015-6

Welch, R. B., Hoover, M., & Southward, E. F. (2009). Cognitive performance during prismatic displacement as a partial analogue of "space fog." *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, *80*(9), 771–780. https://doi.org/10.3357/ASEM.2415.2009

Yan, Q., Wang, J., Matheson, C. R., & Urich, J. L. (1999). *Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) Promotes the Survival of Axotomized Retinal Ganglion Cells in Adult Rats: Comparison to and Combination with Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)*. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4695(19990215)38:3

Yuan, P., Koppelmans, V., Reuter-Lorenz, P. A., De Dios, Y. E., Gadd, N. E., Wood, S. J., Riascos, R., Kofman, I. S., Bloomberg, J. J., Mulavara, A. P., & Seidler, R. D. (2016). Increased Brain Activation for Dual Tasking with 70-Days Head-Down Bed Rest. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *10*(AUG). https://doi.org/10.3389/FNSYS.2016.00071

Yuan, P., Koppelmans, V., Reuter-Lorenz, P., De Dios, Y., Gadd, N., Riascos, R., Kofman, I., Bloomberg, J., Mulavara, A., & Seidler, R. D. (2018). Change of cortical foot activation following 70 days of head-down bed rest. *Journal of Neurophysiology*, *119*(6), 2145–2152. https://doi.org/10.1152/JN.00693.2017

Zehr, E. P. (2002). Considerations for use of the Hoffmann reflex in exercise studies. *European Journal of Applied Physiology*, *86*(6), 455–468. https://doi.org/10.1007/S00421-002-0577-5

BİYOFİZİK VE FİZYOLOJİ ALANINDA AKADEMİK ANALİZLER

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com

ISBN: 978-625-6642-35-5