

Haziran, 2026

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ALANINDA TEORİ VE UYGULAMALAR

EDİTÖR
DR. ÖĞR. ÜYESİ SÜLEYMAN GÜL

DOI:10.5281/zenodo.21118136

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Alanında Teori ve Uygulamalar

Editör

Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Gül

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Gül
Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Haziran, 2026

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-6541-98-4

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

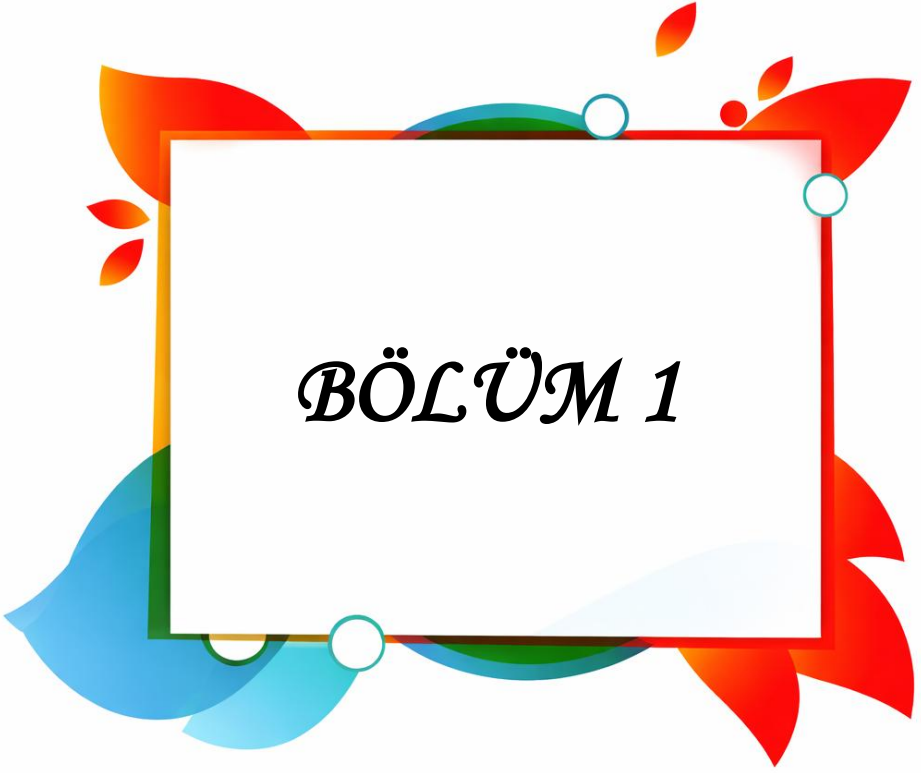
Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
Diz Osteoartritinde Rehabilitasyon: Egzersiz, Kilo Yönetimi ve Hasta Eğitimi	
Nihal Karayer Özgül	
BÖLÜM 2.....	15
Donuk Omuz Sendromu: Tanı ve Tedavi	
Nihal Karayer Özgül	
BÖLÜM 3.....	27
Glutamat Eksitotoksitesitesi ve Nörodejenerasyonda Metformin-GSK-3β-Çinko Eksen	
Aykut Oruç	
BÖLÜM 4.....	69
A Contemporary Perspective on Rehabilitation for Breast Cancer-Related Lymphedema	
Sevil Ceyhan Doğan	



BÖLÜM 1

Diz Osteoartritinde Rehabilitasyon: Egzersiz, Kilo Yönetimi ve Hasta Eğitimi

Nihal Karayer Özgül¹

Giriş

Diz osteoartriti, erişkin ve özellikle yaşlı popülasyonda ağrı, fonksiyon kaybı, hareket kısıtlılığı ve yaşam kalitesinde bozulma ile seyreden en sık kas-iskelet sistemi hastalıklarından biridir. Hastalık her ne kadar ön planda kıkırdak dejenerasyonu ile seyretse de subkondral kemik, sinovyum, menisküs, periartiküler kas yapıları ve nöromusküler kontrol mekanizmalarını da etkileyen bütüncül bir hastalık olarak değerlendirilmelidir [1–4]. Bu nedenle tedavi yaklaşımı yalnızca ağrıyı azaltmaya yönelik değil; fonksiyonu korumaya, aktivite düzeyini artırmaya, kilo kontrolünü sağlamaya ve hastanın uzun dönem öz-yönetim becerisini geliştirmeye odaklanmalıdır [1–5].

Güncel kılavuzlarda diz osteoartritin non-farmakolojik tedavisinde ortak yaklaşım terapötik egzersiz, kilo yönetimi ve hasta eğitimi desteği olarak tanımlanmaktadır [1–5]. NICE NG226 kılavuzu, osteoartritte temel tedavilerin terapötik egzersiz, uygun hastalarda kilo yönetimi ve bilgilendirme olduğunu belirtmektedir. [1].

EULAR 2023 güncellemesi de kalça ve diz osteoartritinde non-farmakolojik yönetimi bireyselleştirilmiştir. Önerilerinde bilgi verme, eğitim, öz-yönetim, doz ve progresyonu ayarlanmış egzersiz, sağlıklı kilonun korunması veya kilo kaybı, uygun yardımcı cihazlar ve davranış değişikliği teknikleri temel bileşenler arasında yer almaktadır [2]. ACR kılavuzu da egzersiz, fazla kilolu veya obez hastalarda kilo kaybı ve öz -yönetim programları için güçlü öneri sunmaktadır [3]. OARSI kılavuzu ise diz osteoartritinde çekirdek tedavi olarak artrit eğitimi ve yapılandırılmış kara egzersiz programlarını, uygun hastalarda diyet temelli kilo yönetimiyle birlikte önermektedir [4]. Güncel kılavuz karşılaştırmalarında da yüksek kaliteli kılavuzların diz ve kalça osteoartritinde ortak olarak egzersiz, eğitim ve kilo yönetimini önerdiğini göstermektedir [5].

Bu çerçevede diz osteoartritinde rehabilitasyonun amacı, ağrıyı azaltmak, kas kuvveti ve nöromusküler kontrolü artırmak, fiziksel fonksiyonu iyileştirmek,

¹ Uzm. Dr., Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ORCID: 0000-0002-9618-2835

günlük yaşam aktivitelerini sürdürmek, obezite ilişkili yüklenmeyi azaltmak ve hastaya uzun vadeli hastalık yönetimi becerisi kazandırmaktır [1–5].

Egzersiz tedavisi

Egzersiz, diz osteoartritinde en güçlü kanıt desteğine sahip non-farmakolojik tedavi bileşenlerinden biridir [1–6]. Egzersizin temel hedefleri quadriceps ve kalça çevresi kas gücünü artırmak, eklem çevresi stabiliteyi iyileştirmek, propriosepsiyonu desteklemek, aerobik kapasiteyi yükseltmek ve hastanın günlük yaşam aktivitelerine katılımını artırmaktır [1,6].

2024 tarihli Cochrane derlemesi, diz osteoartritinde egzersizin kısa dönemde ağrı, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesinde düşük-orta düzeyde iyileşme sağlayabileceğini bildirmiştir [6]. Ancak aynı derleme, minimal klinik anlamlı fark eşikleri dikkate alındığında bazı kazanımların klinik öneminin belirsiz olabileceğini de vurgulamıştır [6]. Egzersiz bu nedenle “sihirli” bir semptom giderici olarak değil, uzun dönem yönetimin temel ve güvenli bileşeni olarak değerlendirilmelidir.

Egzersiz tipi konusunda güncel literatür, tek bir ideal egzersiz modelinin tüm hastalar için üstün olmadığını göstermektedir [6–8]. 2025 tarihli bir meta-analizde 217 randomize çalışma ve 15.684 katılımcı değerlendirilmiş; aerobik egzersizlerin ağrı, fonksiyon, yürüme performansı ve yaşam kalitesi açısından en güçlü olasılıkla faydalı egzersiz modalitesi olduğu bildirilmiştir [7]. Bu nedenle yürüyüş, bisiklet, yüzme veya düşük darbeli aerobik aktiviteler, diz osteoartriti rehabilitasyonunun temel bileşenleri arasında yer almalıdır.

Bununla birlikte kuvvetlendirme egzersizleri de rehabilitasyon programının vazgeçilmez parçasıdır [1,3,4,6]. Quadriceps zayıflığı, diz osteoartritinde ağrı, instabilite hissi ve fonksiyon kaybıyla ilişkili olduğundan; direnç egzersizleri özellikle quadriceps, hamstring, gluteal kaslar ve kalça abdükörlerinin güçlendirilmesini hedeflemelidir [6,8]. Ancak yüksek yoğunluklu kuvvetlendirme programlarının her zaman daha iyi sonuç vermediği unutulmamalıdır. [9]. Bu nedenle egzersiz reçetesinde doz, tolerans ve progresyonun bireyselleştirilmesi gerekmektedir.

Bazı meta-analizler aquatik egzersiz, bisiklet, direnç egzersizi, yoga ve geleneksel egzersiz programlarının da semptomlar üzerinde faydalı olabileceğini göstermektedir [7,8].

Pratikte egzersiz programı hastanın ağrı düzeyi, yaşı, vücut ağırlığı, komorbiditeleri, düşme riski, motivasyonu ve önceki aktivite düzeyine göre düzenlenmelidir [1–4]. Başlangıçta düşük-orta yoğunlukta, tolere edilebilir, düzenli ve sürdürülebilir bir program tercih edilmeli; zamanla süre, tekrar sayısı, direnç ve fonksiyonel zorluk düzeyi artırılmalıdır [1,2,6].

Kilo yönetimi

Fazla kilolu veya obez bireylerde kilo yönetimi diz osteoartriti rehabilitasyonunun temel bileşenlerinden biridir [1–4,10–13]. Kilo fazlalığı diz eklemi üzerine binen mekanik yükü artırır; ayrıca obeziteyle ilişkili sistemik inflamasyon ve metabolik faktörler de ağrı ve hastalık progresyonuna katkı sağlayabilir [10,13]. Bu nedenle kilo yönetimi yalnızca biyomekanik bir müdahale değil, aynı zamanda metabolik ve inflamatuvar yükü azaltmaya yönelik bir rehabilitasyon stratejisidir.

NICE kılavuzu, fazla kilolu veya obez osteoartritli bireylere kilo kaybının yaşam kalitesini ve fiziksel fonksiyonu iyileştirebileceği, ağrıyı azaltabileceği bilgisinin verilmesini önermektedir [1]. Aynı kılavuz, herhangi bir kilo kaybının yararlı olabileceğini; ancak vücut ağırlığının yaklaşık %10'unun kaybının %5'lik kayba göre daha fazla yarar sağlayabileceğini belirtmektedir [1].

Bir çalışmada fazla kilolu veya obez 823 diz osteoartritli hasta, 18 aylık diyet+egzersiz müdahalesi ve kontrol grubuna randomize edilmiştir [11]. Müdahale grubu WOMAC ağrı skorunda istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik önemi belirsiz küçük bir fark göstermiştir [11]. Bu bulgu, gerçek yaşam koşullarında kilo verme ve egzersiz programlarının etkili olabileceğini, ancak etkinin büyüklüğünün hasta uyumu, program yoğunluğu, takip süresi ve uygulama ortamına bağlı olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda obezite tedavisindeki farmakolojik gelişmeler diz osteoartriti yönetimi açısından da dikkat çekmektedir. Bir çalışmada obezite ve diz osteoartriti ağrısı olan bireylerde haftalık semaglutide 2.4 mg tedavisi, plaseboya göre daha fazla vücut ağırlığı kaybı ve daha belirgin diz ağrısı azalması sağlamıştır [12]. Ancak bu veri, semaglutidin doğrudan osteoartrit tedavisi olarak değil, obezite ilişkili diz osteoartritinde kilo yönetimini destekleyen potansiyel bir seçenek olarak yorumlanmalıdır. Bu tür farmakolojik kilo kaybı yaklaşımları FTR pratiğinde egzersiz, beslenme danışmanlığı ve davranış değişikliği stratejilerinin yerine geçmez; uygun hastalarda multidisipliner tedavinin tamamlayıcı bileşeni olabilir [12,13].

Hasta eğitimi ve öz-yönetim

Hasta eğitimi, diz osteoartriti rehabilitasyonunda temel bileşenlerden biridir [1–4,14,15]. Hastaya hastalığın doğal seyri, ağrının mekanizması, fiziksel aktivitenin güvenliği, egzersize bağlı geçici ağrı artışı, kilo yönetimi, yardımcı cihaz kullanımı, alevlenme dönemlerinde aktivite düzenlemesi ve tedavi hedefleri açık şekilde anlatılmalıdır [1,2,15].

Bir derlemede öz-yönetim müdahalelerinin ağrı ve fonksiyon üzerinde mütevazı iyileşmeler sağlayabileceği; hasta eğitiminin ise özellikle kısa dönemde yararlı olabileceği, ancak kalıcı etki için egzersiz ve davranış değişikliği stratejileriyle entegre edilmesi gerektiği vurgulanmıştır [15].

Bu bağlamda fizibilite çalışması olan GLA:D modeli önemli bir örnektir [16,17]. GLA:D® (Good Life with osteoArthritis from Denmark), hasta eğitimi ve nöromusküler egzersizden oluşan, kılavuz temelli ve standardize edilmiş bir programdır [16,17]. Avustralya kamu hastanelerinde yapılan 2024 tarihli uygulama çalışmasında GLA:D programının diz osteoartritli hastalarda uygulanabilir, güvenli ve kabul edilebilir olduğu; hastaların ağrı, dizabilite ve yaşam kalitesi alanlarında iyileşme bildirdiği gösterilmiştir [16]. GLA:D programına ait Danimarka kayıt verilerinde de yürüme güçlüğü olan diz osteoartritli bireylerin önemli bir bölümünde program sonrası belirgin iyileşme olduğu ve bu iyileşmenin 12 ay sürdüğü bildirilmiştir [17]. Bu sonuçlar, yapılandırılmış eğitim ve egzersiz programlarının yalnızca semptom azaltımı değil, fonksiyonel katılım ve günlük yaşam aktiviteleri açısından da önemli olduğunu göstermektedir.

Dijital rehabilitasyon ve telerehabilitasyonun yeri

Dijital fizyoterapi, mobil uygulama destekli egzersiz ve telerehabilitasyon yaklaşımları diz osteoartriti yönetiminde giderek daha fazla önem kazanmaktadır [18–21]. Bu yöntemler özellikle ulaşım güçlüğü olan, yoğun çalışan, kırsal bölgede yaşayan veya yüz yüze rehabilitasyona düzenli erişemeyen hastalarda destekleyici rol oynayabilir.

2025 tarihli bir sistematik derleme osteoartritte mobil uygulama temelli yaklaşımların güvenli ve potansiyel olarak etkili olabileceğini göstermiştir [19]. Egzersiz temelli telerehabilitasyon üzerine yapılan güncel sistematik derlemelerde telerehabilitasyonun ağrı, fiziksel fonksiyon, yaşam kalitesi, kuvvet ve denge üzerinde yararlı etkiler sağlayabileceğini; ancak çalışmalar arası heterojenite nedeniyle sonuçların dikkatli yorumlanması gerektiğini vurgulamaktadır [20,21].

Başlangıç değerlendirmesi, doğru egzersiz seçimi, ağrı provokasyonu, komorbidite, düşme riski ve egzersiz tekniğinin doğrulanması açısından klinisyen rehberliği önemlidir.

Klinik uygulama açısından pratik rehabilitasyon yaklaşımı

Diz osteoartritli hastada rehabilitasyon planı bireyselleştirilmelidir [1–4]. İlk değerlendirmede ağrı şiddeti, fonksiyonel limitasyon, eklem hareket açıklığı, kas kuvveti, yürüme paterni, denge, kilo durumu, komorbiditeler, ilaç kullanımı, psikososyal faktörler ve hastanın tedavi beklentisi değerlendirilmelidir [1,2].

Başlangıç tedavisinde hastaya hastalığın doğası anlatılmalı, egzersizin güvenli olduğu vurgulanmalı ve ağrı nedeniyle tamamen inaktif olmanın uzun dönemde fonksiyon kaybını artırabileceği açıklanmalıdır [1,2,14,15]. Egzersiz programı; aerobik egzersiz, lokal kas kuvvetlendirme, esneklik, denge-proprioepsiyon ve fonksiyonel aktivite eğitimi içermelidir [1,6–8]. Fazla kilolu veya obez hastalarda kilo kaybı hedefi egzersiz programına entegre edilmelidir. [1,10–13].

Sonuç

Diz osteoartritinde rehabilitasyonun temelini egzersiz, kilo yönetimi ve hasta eğitimi/öz-yönetim oluşturur. Güncel kılavuzlar bu üç bileşeni tedavinin çekirdeği olarak kabul etmektedir. Egzersiz ağrı ve fonksiyonda kısa dönem iyileşme sağlayabilir; aerobik egzersizler güncel meta-analizlerde özellikle öne çıkmakla birlikte, kuvvetlendirme ve nöromusküler egzersizler klinik gereksinime göre programa eklenmelidir. Fazla kilolu veya obez hastalarda kilo kaybı, hem mekanik yüklenmeyi hem de metabolik/inflamatuvar katkıyı azaltma potansiyeli nedeniyle tedavinin ayrılmaz parçasıdır. Hasta eğitimi ise tek başına bilgi verme olarak değil, davranış değişikliği ve öz-yönetim kazandırma süreci olarak planlanmalıdır.

Bu nedenle diz osteoartritinde ideal FTR yaklaşımı, kısa süreli semptom kontrolünden çok uzun dönem fonksiyonel iyileştirme, aktivite katılımını arttırma, kilo kontrolü, egzersiz uyumu ve hastanın kendi hastalığını yönetebilme kapasitesini geliştirmeye odaklanan bütüncül bir rehabilitasyon modeli şeklinde olmalıdır.

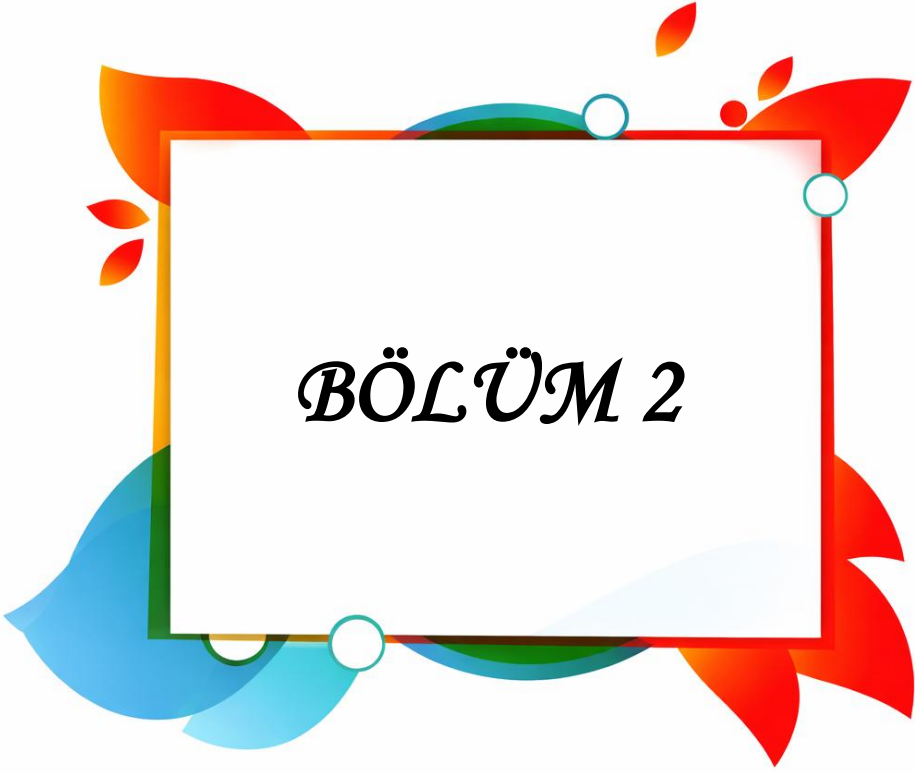
Kaynakça

1. National Institute for Health and Care Excellence. (2022). Osteoarthritis in over 16s: Diagnosis and management (NICE guideline NG226). Retrieved April 22, 2026, from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng226>
2. Moseng, T., Vliet Vlieland, T. P. M., Battista, S., Beckwée, D., Boyadzhieva, V., Conaghan, P. G., ... Østerås, N. (2024). EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(6), 730–740. doi:10.1136/ard-2023-225041
3. Kolasinski, S. L., Neogi, T., Hochberg, M. C., Oatis, C., Guyatt, G., Block, J., ... Reston, J. (2020). 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis & Rheumatology*, 72(2), 220–233. doi:10.1002/art.41142
4. Bannuru, R. R., Osani, M. C., Vaysbrot, E. E., Arden, N. K., Bennell, K., Bierma-Zeinstra, S., ... McAlindon, T. E. (2019). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 27(11), 1578–1589. doi:10.1016/j.joca.2019.06.011
5. Gibbs, A. J., Gray, B., Wallis, J. A., Taylor, N. F., Kemp, J. L., Hunter, D. J., & Barton, C. J. (2023). Recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: A systematic review of clinical practice guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage*, 31(10), 1280–1292. doi:10.1016/j.joca.2023.05.015
6. Lawford, B. J., Hall, M., Hinman, R. S., Van der Esch, M., Harmer, A. R., Spiers, L., ... Bennell, K. L. (2024). Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2024(12), CD004376. doi:10.1002/14651858.CD004376.pub4
7. Yan, L., Li, D., Xing, D., Fan, Z., Du, G., Jiu, J., ... Wang, B. (2025). Comparative efficacy and safety of exercise modalities in knee osteoarthritis: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 391, e085242. doi:10.1136/bmj-2025-085242
8. Mo, L., Jiang, B., Mei, T., & Zhou, D. (2023). Exercise therapy for knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 11(5), 23259671231172773. doi:10.1177/23259671231172773
9. Messier, S. P., Mihalko, S. L., Beavers, D. P., Nicklas, B. J., DeVita, P., Carr, J. J., ... Loeser, R. F. (2021). Effect of high-intensity strength training on knee pain and knee joint compressive forces among adults with knee osteoarthritis: The START randomized clinical trial. *JAMA*, 325(7), 646–657. doi:10.1001/jama.2021.0411

10. Messier, S. P., Mihalko, S. L., Legault, C., Miller, G. D., Nicklas, B. J., DeVita, P., ... Loeser, R. F. (2013). Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: The IDEA randomized clinical trial. *JAMA*, 310(12), 1263–1273. doi:10.1001/jama.2013.277669
11. Messier, S. P., Beavers, D. P., Queen, K., Mihalko, S. L., Miller, G. D., Losina, E., ... Callahan, L. F. (2022). Effect of diet and exercise on knee pain in patients with osteoarthritis and overweight or obesity: A randomized clinical trial. *JAMA*, 328(22), 2242–2251. doi:10.1001/jama.2022.21893
12. Bliddal, H., Bays, H., Czernichow, S., Uddén Hemmingsson, J., Hjelmæsæth, J., Morville, T. H., ... The STEP 9 Study Group. (2024). Once-weekly semaglutide in persons with obesity and knee osteoarthritis. *The New England Journal of Medicine*, 391(17), 1573–1583. doi:10.1056/NEJMoa2403664
13. Huffman, K. F., Ambrose, K. R., Nelson, A. E., Allen, K. D., Golightly, Y. M., & Callahan, L. F. (2024). The critical role of physical activity and weight management in knee and hip osteoarthritis: A narrative review. *The Journal of Rheumatology*, 51(3), 224–233. doi:10.3899/jrheum.2023-0819
14. Wu, Z., Zhou, R., Zhu, Y., Zeng, Z., Ye, Z., Wang, Z., ... Xu, X. (2022). Self-management for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Research and Management*, 2022, 2681240. doi:10.1155/2022/2681240
15. Chan, C. L., Chan, H. Y., Yu, C. H. C., Chan, Y. Y., Tsoi, Y. C., Fu, S.-N., ... Al Zoubi, F. (2026). The effectiveness of patient education and self-management program on pain and disability among adult patients with osteoarthritis: An overview of systematic reviews. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 56(3), 176–192. doi:10.2519/jospt.2026.13407
16. Collins, N. J., Smith, M. D., O’Leary, S. P., MacLachlan, L. R., Cottrell, M. A., Vicenzino, B., ... Raymer, M. E. (2024). Implementing Good Life with osteoArthritis from Denmark (GLA:D®) in Australian public hospitals. Part 1: Feasibility. *Musculoskeletal Science and Practice*, 71, 102960. doi:10.1016/j.msksp.2024.102960
17. King, L. K., Young, J. J., Grønne, D. T., Bricca, A., Roos, E. M., Skou, S. T., & Hawker, G. A. (2024). GLA:D to be walking better: Change in self-reported difficulty walking after exercise therapy and education in persons with knee osteoarthritis. *The Journal of Rheumatology*, 51(10), 1033–1038. doi:10.3899/jrheum.2023-1213
18. Cheung, T. H. R., Elliott, M., Stephens, G., & Mansfield, M. (2025). Effectiveness of digital physiotherapy interventions in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised

controlled trials. *BMJ Open*, 15(12), e102887. doi:10.1136/bmjopen-2025-102887

19. Zhang, H., Wang, H., Zhang, C., Zhao, R., Lv, Q., Zhang, L., ... Yan, S. (2025). The effect and safety of app-based interventions for populations with osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JMIR mHealth and uHealth*, 13, e71193. doi:10.2196/71193
20. Farì, G., Quarta, F., Bressi, F., La Russa, R., Paolucci, T., & Bernetti, A. (2026). Effects of exercise-based telerehabilitation for knee osteoarthritis: A systematic review and a study protocol. *Bioengineering*, 13(2), 136. doi:10.3390/bioengineering13020136
21. Plavoukou, T., Iosifidis, M., Papagiannis, G., Stasinopoulos, D., & Georgoudis, G. (2025). The effectiveness of telerehabilitation in managing pain, strength, and balance in adult patients with knee osteoarthritis: Systematic review. *JMIR Rehabilitation and Assistive Technologies*, 12, e72466. doi:10.2196/72466



BÖLÜM 2

Donuk Omuz Sendromu: Tanı ve Tedavi

Nihal Karayer Özgül¹

1. Giriş ve tanım

Donuk omuz sendromu, diğer isimleriyle Duplay hastalığı, adheziv kapsülit, periartrit terimleriyle bilinen; omuzda ağrı, progresif sertlik ve hem aktif hem de pasif glenohumeral hareket açıklığında kısıtlılık ile karakterize fibroinflamatuvar bir hastalıktır. Tanısı esas olarak klinik değerlendirme ile konur; görüntüleme yöntemleri tanıyı desteklemekten çok ayırıcı tanı ve eşlik eden patolojilerin dışlanması amacıyla kullanılmaktadır [1,2].

Terminolojik açıdan “adheziv kapsülit” ifadesi tarihsel olarak yaygın kullanılsa da her hastada gerçek anlamda intraartiküler adezyon gösterilememesi nedeniyle bu terim sınırlı kabul edilmektedir. Bu nedenle güncel literatürde “donuk omuz” daha kapsayıcı bir klinik tanımlama olarak öne çıkmaktadır [2].

Donuk omuz genel olarak **primer** ve **sekonder** olmak üzere iki gruba ayrılır. Primer donuk omuzda belirgin bir tetikleyici neden saptanmaz. Sekonder donuk omuz ise travma, cerrahi, immobilizasyon, rotator manşet patolojileri, meme cerrahisi, radyoterapi, serebrovasküler olay, diyabet, tiroid hastalıkları veya diğer sistemik/metabolik hastalıklarla ilişkili olarak gelişebilir [1–3].

2. Epidemiyoloji ve risk faktörleri

Donuk omuz en sık 40–65 yaş aralığında görülmektedir. Kadınlarda daha sık raporlanmıştır. Genel popülasyonda prevalans çoğu çalışmada yaklaşık %2–5 aralığında bildirilmektedir. Hastalık genellikle tek taraflıdır; ancak bilateral tutulum özellikle diyabet, tiroid hastalığı ve metabolik risk faktörleri olan hastalarda daha sık olarak görülebilir [1,3].

Primer veya açıklanamayan donuk omuz tanısı alan hastalarda, özellikle bilateral tutulum, dirençli seyir veya eşlik eden sistemik bulgular varsa **HbA1c/açlık glukozu**, **TSH** ve **lipid profili** değerlendirilmesi klinik olarak fayda sağlayabilir [3,4].

3. Patofizyoloji

Donuk omuz tek bir mekanizmayla açıklanamaz. Hastalık, erken dönemde sinovyal inflamasyon ve ağrı duyarlılığı ile başlayan; ilerleyen dönemde kapsüller

¹ Uzm. Dr., Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ORCID: 0000-0002-9618-2835

fibrozis, kontraktür ve eklem hacminde azalma ile devam eden fibroinflamatuvar bir süreçtir [1].

Patolojik süreçte glenohumeral eklem kapsülü, rotator interval, korakohumeral ligament ve inferior glenohumeral ligament kompleksi önemli rol oynar. Kapsüler kalınlaşma ve kontraktür özellikle eksternal rotasyon, abduksiyon ve elevasyon hareketlerinde kısıtlılığa neden olur. Klinik olarak en tipik bulgulardan biri kol gövde yanında iken pasif eksternal rotasyonun belirgin biçimde azalmasıdır [1,2].

Erken dönemde ağrı ve inflamasyon baskındır. İlerleyen dönemde inflamatuvar ağrı bir miktar azalabilir; buna karşın kapsüler sertlik ve fonksiyonel kısıtlılık daha belirgin hale gelir [1,3].

4. Klinik evreleme

Donuk omuz klasik olarak üç klinik evrede değerlendirilir: **freezing**, **frozen** ve **thawing** faz. Bu evreler pratikte her zaman net sınırlarla ayrılmaz; hastalar sıklıkla geçiş dönemlerinde başvurur.

Freezing faz (3-9 ay), ağrının baskın olduğu erken dönemdir. Hastada özellikle gece ağrısı, istirahat ağrısı, hareketle belirgin ağrı ve giderek artan hareket kısıtlılığı görülür. Bu dönemde tedavinin temel hedefi ağrıyı azaltmak, uyku kalitesini korumak, inflamasyonu kontrol altına almak ve ağrısız sınırlar içinde hareketi sürdürmektir [1,5].

Frozen faz (4-12 ay), sertliğin baskın hale geldiği dönemdir. Ağrı önceki döneme göre azalabilir; ancak hasta giyinme, saç tarama, sırtta uzanma, araç kullanma veya yüksek rafa uzanma gibi aktivitelerde belirgin zorlanma yaşar. Bu dönemde tedavi daha çok kapsüler germe, mobilizasyon, aktif-asistif egzersiz ve fonksiyonel hareket açıklığı kazanımı üzerine odaklanır [1,6].

Thawing faz (12-42 ay), iyileşme dönemidir. Ağrı genellikle daha hafiftir ve hareket açıklığı yavaş yavaş artar. Bu dönemde amaç hareket açıklığını tamamlamak, kas gücünü ve dayanıklılığı artırmak, skapulotorasik kontrolü düzeltmek ve hastayı fonksiyonel aktivitelere geri döndürmektir [1,6].

Klasik doğal seyir aylar ile yıllar arasında değişebilir. Önceden donuk omuzun çoğu hastada kendiliğinden tamamen düzeldiği düşünülse de güncel veriler bazı hastalarda uzun süreli ağrı, sertlik ve fonksiyon kaybının devam edebileceğini göstermektedir [1,5].

5. Tanı

Donuk omuz tanısı öncelikle **öykü ve fizik muayene** ile konur. Tipik klinik tablo sinsi başlangıçlı omuz ağrısı, gece ağrısı, progresif hareket kısıtlılığı ve günlük yaşam aktivitelerinde zorlanmadır. Muayenede hem aktif hem de pasif hareket açıklığının kısıtlı olması tanı açısından temel bulgudur [2,3].

Pasif eksternal rotasyon kaybı özellikle önemlidir. Rotator manşet yırtığı veya subakromiyal ağrı sendromunda aktif hareket ağrı veya güçsüzlük nedeniyle kısıtlanabilirken, pasif hareketler çoğunlukla daha iyi korunur. Donuk omuzda ise gerçek kapsüler kısıtlılık nedeniyle **pasif hareket açıklığı** da azalır [1–3].

Fizik muayenede omuz fleksiyonu, abduksiyonu, eksternal rotasyonu ve internal rotasyonu aktif ve pasif olarak değerlendirilmelidir. Hastanın skapular kompensasyon yapıp yapmadığı gözlenmelidir. Rotator manşet kas gücü, servikal omurga muayenesi, nörolojik değerlendirme ve gerekirse akromiyoklaviküler eklem değerlendirmesi yapılmalıdır. Tek başına tanı koydurucu spesifik bir test yoktur; tanı, klinik patern ve ayırıcı tanıların dışlanması ile konur [2,3].

Fonksiyonel değerlendirmede SPADI, DASH, QuickDASH, Oxford Shoulder Score ve ağrı için VAS veya NRS kullanılabilir. Bu ölçekler tanı koydurmaz; ancak başlangıç şiddetini belirlemek, tedavi yanıtını izlemek ve araştırmalarda sonuç ölçütü olarak kullanmak açısından yararlıdır [6].

6. Görüntüleme ve laboratuvar değerlendirme

Direkt grafi donuk omuz tanısı koymak için değil, ayırıcı tanı amacıyla kullanılır. Glenohumeral osteoartrit, kırık, avasküler nekroz, kalsifik tendinit, tümöral lezyon veya ileri dejeneratif değişikliklerin dışlanmasında yararlıdır. Özellikle travma öyküsü, ileri yaş, atipik ağrı, mekanik semptomlar veya tedaviye dirençli tablo varsa direkt grafi istenmelidir [3].

Ultrasonografi rotator manşet yırtığı, biceps tenosinoviti, subakromiyal-subdeltoid bursit ve kalsifik tendinopati gibi eşlik eden veya alternatif patolojilerin değerlendirilmesinde faydalıdır. Donuk omuzda korakohumeral ligament kalınlaşması, rotator interval değişiklikleri ve aksiller reses/inferior kapsül kalınlaşması görülebilir. Bununla birlikte ultrasonografi, klinik muayene olmadan tek başına tanı testi olarak kullanılmamalıdır [3].

MR’de aksiller reses kalınlaşması, inferior glenohumeral ligament kompleksinde kalınlaşma, rotator intervalde sinyal artışı veya kontrastlanma, korakohumeral ligament kalınlaşması ve subkorakoid yağ planında silinme gibi bulgular görülebilir. Ancak MR’nin temel rolü primer tanıdan çok ayırıcı tanı ve eşlik eden yapısal patolojilerin değerlendirilmesidir [1,3].

Laboratuvar testleri her hastada zorunlu değildir. Bununla birlikte primer, bilateral, tekrarlayan veya dirençli olgularda diyabet, tiroid hastalığı ve dislipidemi açısından tarama yapmak uygundur. Klinik şüphe varsa inflamatuvar artrit, enfeksiyon, malignite veya polimiyalji romatika gibi ayırıcı tanı için ek laboratuvar testleri planlanabilir [3,4].

7. Ayırıcı tanı

Donuk omuzun ayırıcı tanısında rotator manşet yırtığı, subakromiyal impingement sendromu, glenohumeral osteoartrit, kalsifik tendinit, servikal radikülopati, brakiyal nörit, inflamatuvar artrit, enfeksiyon ve malignite düşünülmelidir.

Rotator manşet yırtığında aktif hareket kısıtlılığı ve güç kaybı ön planda olabilir; pasif hareketler donuk omuza kıyasla daha iyi korunabilir. Subakromiyal impingement sendromunda ağrılı ark, impingement bulguları ve hareketle ağrı öne çıkar; ancak global pasif kapsüler kısıtlılık beklenmez. Glenohumeral osteoartritte direkt grafide eklem aralığında daralma, osteofitler ve subkondral değişiklikler görülebilir. Kalsifik tendinit daha akut, şiddetli ağrı ile başvurabilir ve grafi veya ultrasonografide kalsifik depozit saptanabilir [1,3].

Servikal radikülopatide boyun ağrısı, dermatomal yayılım, parestezi ve nörolojik bulgular eşlik edebilir. Brakiyal nöritte akut şiddetli ağrı sonrası belirgin güçsüzlük ve atrofi gelişebilir. Enfeksiyon, inflamatuvar artrit veya malignite şüphesinde sistemik semptomlar, istirahat ağrısı, ateş, kilo kaybı, laboratuvar anormallikleri veya görüntüleme bulguları yardımcı olabilir [1,3].

8. Tedavi ilkeleri

Donuk omuz tedavisi hastalığın evresine, ağrı düzeyine, irritabiliteye, fonksiyonel kısıtlılığa, eşlik eden hastalıklara ve hastanın beklentilerine göre bireyselleştirilmelidir. Genel tedavi basamakları hasta eğitimi, ağrı kontrolü, aktivite modifikasyonu, egzersiz tedavisi, manuel terapi, intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu ve dirençli olgularda girişimsel veya cerrahi seçeneklerden oluşur [3,5,6].

Tedavide en önemli prensiplerden biri, ağrılı erken fazda agresif germe ve zorlayıcı mobilizasyondan kaçınmaktır. Bu dönemde yüksek irritabilite mevcuttur ve aşırı zorlayıcı egzersizler ağrıyı artırabilir. Sertlik baskın hale geldiğinde ise kapsüler germe, mobilizasyon ve aktif rehabilitasyon daha fazla önem kazanır [6,7].

9. Hasta eğitimi ve aktivite modifikasyonu

Hasta eğitimi tedavinin temel bileşenidir. Hastaya hastalığın genellikle uzun seyirli olduğu, ağrı ve sertliğin farklı dönemlerde baskın hale gelebileceği, tedavinin amacının ağrıyı azaltmak, hareket açıklığını korumak ve fonksiyonu artırmak olduğu anlatılmalıdır [1,3].

Hastaya omzu tamamen immobilize etmemesi, ancak ağrıyı belirgin artıran zorlayıcı hareketlerden kaçınması önerilir. Günlük yaşamda ani uç hareketler, ağır kaldırma, ağrılı pozisyonda uzun süre kalma ve gece omuz üzerine yatma semptomları artırabilir. Uyku için etkilenen kolun yastıkla desteklenmesi, sırtüstü veya sağlam taraf üzerine yatış önerilebilir [1,6].

10. Farmakolojik tedavi

Parasetamol ve NSAİİ'ler kısa süreli ağrı kontrolünde kullanılabilir. Özellikle ağrılı erken fazda uyku bozukluğu ve günlük yaşam kısıtlılığı olan hastalarda semptomatik fayda sağlayabilirler. Ancak bu ilaçlar kapsüller fibrozis veya hastalığın doğal seyri üzerinde belirgin hastalık modifiye edici etkiye sahip değildir [3].

Oral kortikosteroidler kısa dönemde ağrı ve hareket açıklığında iyileşme sağlayabilir; ancak etkileri genellikle geçicidir ve diyabet, hipertansiyon, osteoporoz, gastrik yan etkiler ve diğer sistemik riskler nedeniyle rutin ilk seçenek olarak değerlendirilmemelidir. Güncel kılavuzlarda oral steroid kullanımı için kanıt düzeyi sınırlıdır ve seçilmiş hastalarda kısa süreli olarak düşünülebilir [3].

11. Egzersiz ve fizik tedavi

Egzersiz tedavisi donuk omuz yönetiminin ana bileşenidir. Egzersiz programı hastalığın evresine göre düzenlenmelidir. Ağrının baskın olduğu erken dönemde amaç ağrıyı artırmadan hareketi korumaktır. Bu dönemde pendulum egzersizleri, ağrısız aktif-asistif hareketler, tolerans dahilinde germe önerilebilir [6].

Sertlik baskın hale geldiğinde daha yapılandırılmış germe, kapsüller mobilite egzersizleri, posterior kapsül germe, pulley egzersizleri, skapular kontrol egzersizleri ve kademeli güçlendirme programa eklenebilir. İyileşme döneminde ise dirençli egzersizler, proprioseptif çalışmalar, fonksiyonel üst ekstremité aktiviteleri ve işe/spora özgü egzersizler öne çıkar [6].

Egzersiz sırasında ağrı tamamen yasak değildir; ancak egzersiz sonrası uzun süren ağrı artışı, gece ağrısında belirgin kötüleşme veya fonksiyonel gerileme olmamalıdır. Pratik olarak egzersiz sırasında hafif-orta düzeyde tolere edilebilir ağrı kabul edilebilir; ancak yüksek ağrılı, zorlayıcı ve agresif germe erken fazda uygun değildir [6,7].

Süpervize egzersiz programları bazı hastalarda ev egzersiz programlarına göre daha iyi hareket açıklığı ve fonksiyonel sonuçlar sağlayabilir. Bununla birlikte uzun dönem başarı için hastanın düzenli ev egzersizi yapması, egzersiz dozunun iyi ayarlanması ve tedaviye uyumun izlenmesi önemlidir [6].

12. Manuel terapi

Manuel terapi özellikle sertlik baskın dönemde egzersizle birlikte kullanılabilir. Glenohumeral eklem mobilizasyonları, posterior ve inferior kapsül mobilizasyonları, skapulotorasik mobilite çalışmaları, torasik omurga mobilizasyonu ve yumuşak doku teknikleri tedaviye eklenebilir [7].

Bununla birlikte manuel terapi tek başına yeterli bir tedavi olarak düşünülmemelidir ve en uygun yaklaşım manuel terapinin aktif egzersiz, hasta eğitimi ve fonksiyonel rehabilitasyonla birlikte uygulanmasıdır [6,7].

13. İntraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu

İntraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu, güncel literatürde donuk omuzun özellikle ağrılı erken döneminde en güçlü kısa dönem etkilerden birine sahip tedavi seçeneklerinden biridir. Sistemik derleme ve meta-analizlerde intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonunun kısa ve orta dönemde ağrı, fonksiyon ve hareket açıklığı üzerinde anlamlı iyileşme sağlayabildiği bildirilmiştir [3,5].

Kortikosteroid enjeksiyonu özellikle gece ağrısı belirgin olan, egzersiz toleransı düşük olan ve ağrı nedeniyle rehabilitasyona başlayamayan hastalarda yararlıdır. Enjeksiyon sonrası ağrının azalması, hastanın egzersiz ve fizik tedaviye daha iyi katılmasını sağlayabilir. Bu nedenle enjeksiyonun tek başına değil, çoğu zaman yapılandırılmış egzersiz programı ile birlikte düşünülmesi daha uygundur [3,5,6].

Enjeksiyon glenohumeral eklem içine anatomik landmark'lar kullanılarak veya ultrasonografi eşliğinde yapılabilir. [3,8].

Kullanılan steroid tipi ve dozu konusunda çalışmalar arasında heterojenlik vardır. Triamsinolon asetonid veya metilprednizolon asetat sık kullanılan seçeneklerdir. Güncel kanıtlar daha yüksek dozun her zaman daha üstün olduğunu net biçimde göstermemektedir; bu nedenle doz seçimi hastanın klinik durumu, komorbiditelerine göre yapılmalıdır [3,8].

Diabetik hastalarda kortikosteroid enjeksiyonu sonrası kısa süreli kan glukoz yükselmesi görülebilir. Bu nedenle diyabetik hastalara enjeksiyon öncesi bilgi verilmeli, özellikle kötü glisemik kontrollü hastalarda enjeksiyon sonrası ilk 24–48 saat kan şekeri takibi önerilmelidir [10,11].

14. Hidrodilatasyon

Hidrodilatasyon, glenohumeral eklem içine serum fizyolojik, lokal anestezi ve çoğu zaman kortikosteroid verilerek kapsüler distansiyon oluşturmayı amaçlayan girişimsel bir tedavidir. Temel hedef eklem kapsülünü mekanik olarak germek, eklem hacmini artırmak ve ağrıyı azaltarak rehabilitasyonu kolaylaştırmaktır [3].

Güncel kılavuzlarda hidrodilatasyonun, özellikle intraartiküler steroid enjeksiyonu ile birlikte uygulandığında ağrı ve fonksiyonda iyileşme sağlayabileceği belirtilmektedir. Ancak kanıt düzeyi steroid enjeksiyonu kadar güçlü değildir. Bu nedenle hidrodilatasyon genellikle ilk basamak tedavi olarak değil, klasik enjeksiyon ve egzersiz tedavisine yeterli yanıt alınamayan veya sertlik baskın seçilmiş olgularda düşünülmalıdır [3,8].

15. Supraskapular sinir bloğu

Supraskapular sinir bloğu donuk omuzda analjezik amaçla kullanılabilecek girişimsel seçeneklerden biridir. Özellikle ağrının egzersiz toleransını belirgin bozduğu hastalarda kısa dönem ağrı kontrolü sağlayabilir [3].

Bununla birlikte supraskapular sinir bloğu kapsüler kontraktürü doğrudan çözmez. Bu nedenle tek başına küratif bir tedavi olarak değil, ağrıyı azaltarak egzersiz ve rehabilitasyonun uygulanabilirliğini artıran yardımcı bir yöntem olarak değerlendirilmelidir [3].

16. Hyaluronik asit, PRP, ESWT ve diğer yöntemler

Hyaluronik asit enjeksiyonu donuk omuzda değerlendirilmiş tedavilerden biridir. Bazı çalışmalarda ağrı ve fonksiyon üzerine fayda bildirilmiş olsa da güncel kılavuzlarda intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonunun kısa dönem ağrı ve fonksiyon açısından daha avantajlı olduğu belirtilmektedir [3].

PRP, ESWT, lazer, akupunktur, elektroterapi ve farklı fiziksel ajanlarla ilgili çalışmalar mevcuttur. Ancak protokol farklılıkları, örneklem büyüklüklerinin sınırlı olması ve sonuçların heterojenitesi nedeniyle bu yöntemler standart temel tedavinin yerine geçmemelidir. Seçilmiş hastalarda destekleyici yöntemler olarak düşünülebilir; ancak hastaya kanıt düzeyinin sınırlı olduğu açıkça anlatılmalıdır [3,6].

17. Manipülasyon altında anestezi ve artroskopik kapsüler gevşetme

Manipülasyon altında anestezi ve artroskopik kapsüler gevşetme, konservatif tedaviye dirençli donuk omuz olgularında gündeme gelebilecek ileri tedavi seçenekleridir. Ancak bu yöntemler ilk basamak tedavi değildir. Manipülasyon sırasında humerus kırığı, labral yaralanma, rotator manşet yırtığı, sinir yaralanması ve ağrı alevlenmesi gibi komplikasyonlar gelişebilir [3,9].

Artroskopik kapsüler gevşetme, kapsüler kontraktürün cerrahi olarak serbestleştirilmesini sağlar. Dirençli ve ciddi fonksiyonel kısıtlılığı olan hastalarda etkili olabilir; ancak cerrahi risk, maliyet ve postoperatif rehabilitasyon gereksinimi nedeniyle dikkatli hasta seçimi gerekir [9].

18. Pratik tedavi algoritması

İlk başvuruda ayrıntılı öykü alınmalı, aktif ve pasif omuz hareket açıklığı değerlendirilmelidir. Özellikle pasif eksternal rotasyon kaybı, donuk omuz lehine önemli bir bulgudur. Travma, ileri yaş, atipik klinik, mekanik semptom veya tedaviye direnç varsa direkt grafi istenmelidir. Primer veya açıklanamayan olgularda diyabet, tiroid hastalığı ve dislipidemi açısından değerlendirme yapılmalıdır [3,4].

Ağrının baskın olduğu erken dönemde hasta eğitimi, aktivite modifikasyonu, kısa süreli analjezik/NSAİİ kullanımı, nazik ağrısız hareketler ve gerekirse

intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu ön plandadır. Enjeksiyon sonrası ağrı kontrol altına alındığında egzersiz programı daha etkin uygulanabilir [3,5,6].

Sertlik baskın dönemde tedavi kapsüller germe, aktif-asistif ve aktif egzersizler, manuel terapi, skapular kontrol ve kademeli güçlendirme üzerine yoğunlaşır. Yeterli yanıt alınamayan hastalarda hidrodilatasyon veya analjezik blok gibi girişimsel seçenekler düşünülebilir [3,6,8].

Dirençli olgularda tanı yeniden gözden geçirilmeli, eşlik eden rotator manşet patolojisi, osteoartrit, servikal kaynaklı ağrı veya diğer ayırıcı tanılar dışlanmalıdır. Uygun konservatif tedaviye rağmen belirgin fonksiyonel kayıp devam ediyorsa manipülasyon altında anestezi veya artroskopik kapsüller gevşetme için ortopedi/FTR ortak değerlendirmesi yapılabilir [3,9].

19. Özel hasta grupları

Diyabetik hastalarda donuk omuz daha sık görülür ve daha dirençli seyredebilir. Bu hastalarda tedavi prensipleri genel popülasyonla benzerdir; ancak iyileşmenin daha yavaş olabileceği ve tam hareket açıklığı kazanımının daha zor olabileceği hastaya anlatılmalıdır. Kortikosteroid enjeksiyonu yapılacaksa kısa süreli hiperglisemi riski nedeniyle glisemik takip önerilmelidir [4,10,11].

Tiroid hastalıkları ve dislipidemi donuk omuzla ilişkili olabileceğinden, özellikle primer veya bilateral olgularda bu hastalıklar açısından klinik farkındalık gereklidir. Sekonder donuk omuzda ise altta yatan nedenin belirlenmesi ve tedavi planına dahil edilmesi önemlidir [3,4].

Postoperatif veya immobilizasyon ilişkili donuk omuzda tedavi yalnız glenohumeral kapsüle odaklanmamalıdır. Cerrahi sonrası ağrı, skar dokusu, lenfödem, skapulotorasik disfonksiyon, korku-kaçınma davranışı ve kas zayıflığı da rehabilitasyon planında dikkate alınmalıdır [1,6].

20. Prognoz

Donuk omuz çoğu hastada zamanla iyileşme eğilimindedir; ancak bu süreç aylar hatta yıllar sürebilir. Bazı hastalarda kalıcı hareket kısıtlılığı ve fonksiyonel kayıp gelişebilir. Erken dönemde uygun ağrı kontrolü, hastanın eğitilmesi, evreye uygun egzersiz ve gerektiğinde kortikosteroid enjeksiyonu kısa ve orta dönem sonuçları iyileştirebilir [1,3,5].

Prognoz diyabetik hastalarda, uzun süreli semptomu olanlarda, bilateral tutulumda, ağır başlangıç kısıtlılığı olanlarda ve rehabilitasyona uyumu düşük hastalarda daha olumsuz olabilir [4].

21. Sonuç

Donuk omuz sendromu, omuz ağrısı ve sertliğinin önemli nedenlerinden biridir. Tanı esas olarak klinikte ve aktif-pasif hareket kısıtlılığının birlikte

bulunması temel ayırt edici özelliktir. Görüntüleme yöntemleri tanıdan çok ayırıcı tanı ve eşlik eden patolojilerin değerlendirilmesi için kullanılmalıdır.

Tedavide tek bir standart yaklaşım yerine evreye ve hastanın irritabilitesine göre bireyselleştirilmiş bir plan uygulanmalıdır. Ağrılı erken fazda hasta eğitimi, aktivite modifikasyonu, ağrı kontrolü ve gerektiğinde intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu öne çıkar. Sertlik baskın dönemde egzersiz, manuel terapi ve fonksiyonel rehabilitasyon ana tedavi bileşenleridir. Hidrodilatasyon, supraskapular sinir bloğu, manipülasyon altında anestezi ve artroskopik kapsüler gevşetme seçilmiş ve dirençli olgularda düşünülmelidir.

Kaynakça

- [1] Millar, N. L., Meakins, A., Struyf, F., Willmore, E., Campbell, A. L., Kirwan, P. D., ... Rodeo, S. A. (2022). Frozen shoulder. *Nature Reviews Disease Primers*, 8(1), 59. doi:10.1038/s41572-022-00386-2
- [2] Brindisino, F. B., Turgut, E., & Struyf, F. (2024). Frozen shoulder: Exploration of terminology and classification. *Frontiers in Rehabilitation Sciences*, 5, 1498263. doi:10.3389/fresc.2024.1498263
- [3] Lee, B. C., Kim, B. S., Lee, B.-J., Moon, C.-W., Park, C.-H., Kim, D. H., ... Han, J.-Y. (2025). Clinical practice guidelines for diagnosis and non-surgical treatment of primary frozen shoulder. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 49(3), 113–138. doi:10.5535/arm.250057
- [4] Dyer, B. P., Rathod-Mistry, T., Burton, C., van der Windt, D. A., & Blagojevic-Bucknall, M. (2023). Diabetes as a risk factor for the onset of frozen shoulder: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 13, e062377. doi:10.1136/bmjopen-2022-062377
- [5] Challoumas, D., Biddle, M., McLean, M., & Millar, N. L. (2020). Comparison of treatments for frozen shoulder: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*, 3(12), e2029581. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.29581
- [6] Mertens, M. G., Meert, L., Struyf, F., Schwank, A., & Meeus, M. (2022). Exercise therapy is effective for improvement in range of motion, function, and pain in patients with frozen shoulder: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 103(5), 998–1012.e14. doi:10.1016/j.apmr.2021.07.806
- [7] Page, M. J., Green, S., Kramer, S., Johnston, R. V., McBain, B., Chau, M., & Buchbinder, R. (2014). Manual therapy and exercise for adhesive capsulitis (frozen shoulder). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(8), CD011275. doi:10.1002/14651858.CD011275
- [8] Liang, C.-W., Cheng, H.-Y., Lee, Y.-H., Liao, C.-D., & Huang, S.-W. (2024). Corticosteroid injection methods for frozen shoulder: A network meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 105(4), 750–759. doi:10.1016/j.apmr.2024.01.003
- [9] Rangan, A., Brealey, S. D., Keding, A., Corbacho, B., Northgraves, M., Kottam, L., ... UK FROST Study Group. (2020). Management of adults with primary frozen shoulder in secondary care (UK FROST): A multicentre, pragmatic, three-arm, superiority randomised clinical trial. *The Lancet*, 396(10256), 977–989. doi:10.1016/S0140-6736(20)31965-6
- [10] Shin, W. Y., An, M. J., Im, N. G., Oh, K. R., Choe, Y., Yoon, S. R., & Ryu, S. R. (2020). Changes in blood glucose level after steroid injection for

musculoskeletal pain in patients with diabetes. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 44(2), 117–124. doi:10.5535/arm.2020.44.2.117

- [11] Safran, O., Fraind-Maya, G., Kandel, L., Leibowitz, G., & Beyth, S. (2022). The effect of steroid injection into the shoulder on glycemia in patients with type 2 diabetes. *JSES International*, 6(5), 843–848. doi:10.1016/j.jsint.2022.05.016



BÖLÜM 3

Glutamat Eksitotoksisitesi ve Nörodejenerasyonda Metformin-GSK-3 β -Çinko Eksen*

Aykut Oruç¹

1. Glutamaterjik Sistem, Eksitotoksisite ve Nörodejenerasyon

Glutamat, santral sinir sisteminde eksitator sinaptik iletinin temel ve en yaygın nörotransmitterlerinden biridir. Fizyolojik koşullarda nöronlar arası haberleşme, sinaptik plastisite, öğrenme, bellek oluşumu, motor kontrol ve yüksek kortikal işlevlerin sürdürülmesinde önemli rol oynar (Meldrum, 2000; Danbolt, 2001). Glutamaterjik iletim özellikle serebral korteks, hipokampus, serebellar granül hücreleri ve bazal gangliyonlarla ilişkili devrelerde belirgin öneme sahiptir. Bu nedenle glutamat yalnızca bir nörotransmitter olarak değil, aynı zamanda nöronal ağların olgunlaşması, adaptasyonu ve yeniden yapılanmasında görev alan merkezi bir düzenleyici molekül olarak değerlendirilmektedir (Traynelis vd., 2010).

Glutamatın santral sinir sistemindeki etkileri başlıca iyonotropik ve metabotropik reseptörler aracılığıyla gerçekleşir. İyonotropik glutamat reseptörleri N-metil-D-aspartat (NMDA), alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) ve kainat reseptörlerinden oluşur ve hızlı eksitator postsinaptik yanıtların oluşmasında rol alır. Metabotropik glutamat reseptörleri ise G protein aracılı sinyal yolları üzerinden daha yavaş, daha uzun süreli ve modulator nitelikte hücresel yanıtlar oluşturur (Niswender ve Conn, 2010). Bu reseptör sistemleri birlikte çalışarak sinaptik güçlenme, sinaptik zayıflama, reseptör trafiği, gen ekspresyonu ve hücresel plastisite gibi süreçlerin düzenlenmesine katkı sağlar.

Fizyolojik glutamaterjik aktivite sinir sistemi işlevleri için gerekli olmakla birlikte, glutamat düzeyinin kontrolsüz biçimde artması veya glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması nöronlar için zararlı hâle gelebilir. Bu durum

* Bu kitap bölümü, Prof. Dr. Gönül Şimşek danışmanlığında yürütülen ve Dr. Aykut Oruç tarafından hazırlanan “Glutamat nörotoksisitesi oluşturulan sıçanlarda metforminin olası nöroprotektif etkisinde glukojen sentaz kinaz-3-betanin rolü” başlıklı, Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi’nde 499138 numarasıyla kayıtlı tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye, ORCID: 0000-0001-8043-7971

eksitotoksisite olarak tanımlanır. Eksitotoksisite, özellikle NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu sonucunda hücre içine yoğun kalsiyum girişi ile karakterizedir. Kalsiyum yüklenmesi; mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, ATP üretiminde azalma, reaktif oksijen ve azot türlerinde artış, nitrik oksit üretiminin yükselmesi, proteaz ve endonükleaz aktivasyonu, membran bütünlüğünün bozulması ve apoptotik veya nekrotik hücre ölüm yollarının tetiklenmesi ile sonuçlanabilir (Choi, 1988; Aizenman vd., 2020).

Eksitotoksik mekanizmalar, birçok akut ve kronik nörolojik hastalığın patogeneğinde ortak bir basamak olarak kabul edilmektedir. Serebral iskemi, travmatik beyin hasarı ve epileptik nöbetler gibi akut durumlarda enerji yetersizliği ve iyon gradiyentlerinin bozulması glutamatın sinaptik aralıkta birikmesine yol açabilir. Benzer şekilde Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve amiyotrofik lateral skleroz gibi kronik nörodejeneratif hastalıklarda da glutamat homeostazının bozulması, nöronal hasarın ilerlemesine katkıda bulunan önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir (Lau ve Tymianski, 2010; Magdaleno Roman ve Chapa González, 2024). Bu nedenle glutamat reseptörlerinin, glutamat taşıyıcılarının ve eksitotoksisiteye bağlı hücre içi sinyal yollarının anlaşılması nöroprotektif yaklaşımlar açısından önem taşımaktadır.

Glutamat homeostazının korunmasında astrositler ve glutamat taşıyıcı sistemleri merkezi rol oynar. Sinaptik aralığa salınan glutamatın hızla uzaklaştırılması, aşırı reseptör aktivasyonunun önlenmesi için gereklidir. Eksitator amino asit taşıyıcıları, özellikle astrosit membranında yer alan eksitator amino asit taşıyıcıları EAAT1 ve EAAT2 alt tipleri, sinaptik glutamatın temizlenmesinde temel görev üstlenir. Astrositlere alınan glutamat, glutamin sentetaz enzimi aracılığıyla glutamine dönüştürülür; glutamin daha sonra nöronlara taşınarak yeniden glutamat sentezinde kullanılır. Bu süreç glutamat-glutamin döngüsü olarak adlandırılır ve hem nörotransmitter havuzunun korunmasında hem de eksitator sinyalin sonlandırılmasında kritik öneme sahiptir (Anderson ve Swanson, 2000; Bak vd., 2006).

Glutamat-glutamin döngüsü yalnızca sinaptik iletinin devamlılığını sağlamaz; aynı zamanda azot metabolizması ve amonyak dengesinin korunmasıyla da ilişkilidir. Astrositlerde glutamatın glutamine dönüştürülmesi sırasında amonyak kullanılırken, nöronlarda glutaminden glutamat sentezi sırasında amonyak açığa çıkabilir. Bu nedenle astrosit-nöron metabolik iş birliği, beyin dokusunun hem nörotransmitter dengesini hem de metabolik güvenliğini koruyan bir mekanizma olarak kabul edilir. Amonyak metabolizmasının bozulduğu klinik durumlarda glutamaterjik denge, enerji metabolizması ve nöronal uyarılabilirlik olumsuz etkilenebilir (Butterworth, 2002).

Glutamat reseptörleri içinde NMDA reseptörleri, kalsiyum geçirgenlikleri nedeniyle eksitotoksisite açısından özel bir öneme sahiptir. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu için glutamatın yanı sıra glisin veya D-serin gibi ko-agonistlerin bağlanması gerekir. Ayrıca bu reseptörlerin iyon kanalı, istirahat membran potansiyelinde magnezyum tarafından bloke edilir. Postsinaptik membranın yeterli düzeyde depolarize olmasıyla magnezyum blokajı kalkar ve sodyum ile kalsiyum iyonlarının hücre içine girişi gerçekleşir (Jewett ve Thapa, 2022). Bu özellik, NMDA reseptörlerini hem ligand bağımlı hem de voltaj bağımlı çalışan özgün reseptörler hâline getirir.

NMDA reseptörleri fizyolojik düzeyde öğrenme ve bellek için gerekli olan uzun süreli potansiyasyonun önemli düzenleyicilerindendir. Ancak reseptörlerin aşırı veya uzun süreli aktivasyonu, kalsiyumun hücre içinde toksik düzeylere ulaşmasına neden olabilir. Artmış kalsiyum; mitokondri geçirgenlik geçiş porlarının açılması, sitokrom c salınımı, kaspaz aktivasyonu, serbest radikal oluşumu ve hücre iskeleti elemanlarının yıkımı gibi süreçleri başlatabilir. Böylece fizyolojik sinaptik plastisiteye hizmet eden NMDA aracılı kalsiyum sinyali, patolojik koşullarda nöronal ölümün başlatıcısı hâline gelebilir (Choi, 1988; Jewett ve Thapa, 2022).

Çinko, glutamaterjik sistemin önemli modülatörlerinden biridir. Beyinde özellikle bazı glutamaterjik sinapslarda presinaptik veziküllerde depolanır ve nöronal aktivite sırasında glutamat ile birlikte sinaptik aralığa salınabilir. Çinko, NMDA reseptörleri üzerinde hem voltaj bağımlı hem de voltaj bağımsız inhibitör etkiler gösterebilir. Bununla birlikte çinkonun etkisi tek yönlü değildir; konsantrasyona, reseptör alt tipine, sinaptik lokalizasyona ve hücrenin redoks durumuna göre inhibitör veya potansiyel olarak uyarıcı etkiler ortaya çıkabilir (Takeda, 2011; Krall vd., 2022). Bu nedenle çinko homeostazı, sinaptik plastisite ile eksitotoksisite arasındaki dengenin korunmasında hassas bir düzenleyici olarak kabul edilir.

Çinko homeostazındaki bozulmalar, eksitotoksik hasarın şiddetini etkileyebilir. Fizyolojik düzeylerde çinko; nöronal gelişim, sinaptik fonksiyon, antioksidan savunma ve reseptör modülasyonu açısından gereklidir. Buna karşılık hücre içi serbest çinko düzeyinin artması veya çinko bağlayıcı proteinlerin yetersizliği, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve nöronal ölümle ilişkilendirilebilir (Takeda, 2011). Bu ikili etki nedeniyle çinko, nörodejeneratif süreçlerde hem koruyucu hem de hasarı artırıcı potansiyele sahip bir eser element olarak değerlendirilir.

Eksitotoksisite yalnızca iyon akımlarındaki değişikliklerle sınırlı değildir; aynı zamanda hücre içi sinyal yollarını da derinden etkiler. Bu bağlamda glikojen sentaz kinaz-3 beta (GSK-3 β), nöronal sağ kalım, apoptoz, inflamasyon,

metabolizma ve plastisite üzerinde etkili olan önemli bir serin/treonin kinazdır (Beurel vd., 2015). GSK-3 β aktivitesinin artması; tau hiperfosforilasyonu, beta-amiloid metabolizmasının bozulması, inflamatuvar yanıtın güçlenmesi ve pro-apoptotik sinyallerin aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Yu vd., 2023; Sayas ve Ávila, 2021). Bu nedenle GSK-3 β , nörodejeneratif hastalıklar ve eksitotoksik hasar bağlamında önemli bir moleküler hedef olarak öne çıkmaktadır.

GSK-3 β aktivitesi birçok hücre içi yolak tarafından düzenlenir. Fosfoinozitid 3-kinaz/protein kinaz B (PI3K/Akt) sinyal yolu, GSK-3 β 'yi serin-9 bölgesinden fosforile ederek inaktive eder ve böylece hücre sağ kalımı destekleyen etkiler oluşturabilir. Buna karşılık Akt sinyalinin zayıfladığı, oksidatif stresin arttığı veya inflamatuvar yanıtın güçlendiği durumlarda GSK-3 β aktivitesi artabilir. GSK-3 β 'nin aşırı aktivasyonu nöronal zedelenebilirliği artırırken, bu enzimin inhibisyonu birçok deneysel modelde nöroprotektif etkilerle ilişkilendirilmiştir (Beurel vd., 2015; Yu vd., 2023). Bu nedenle eksitotoksisite, oksidatif stres ve hücre ölüm yolları arasında GSK-3 β merkezi bir kesişim noktası olarak değerlendirilebilir.

Metformin, tip 2 diyabet tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bir biguanid türevidir. Başlıca etkileri karaciğerde glukoz üretiminin azaltılması, insülin duyarlılığının artırılması ve hücre enerji metabolizmasının düzenlenmesidir. Metforminin en çok bilinen moleküler etkilerinden biri AMP ile aktive olan protein kinaz (AMP-activated protein kinase; AMPK) aktivasyonudur. AMPK, hücre enerji dengesini algılayan ve metabolik stres koşullarında enerji üretimini destekleyip enerji tüketen süreçleri sınırlayan temel düzenleyici kinazlardan biridir (Foretz vd., 2019). Son yıllarda metforminin yalnızca metabolik etkileriyle değil, santral sinir sistemi üzerindeki olası koruyucu etkileriyle de dikkat çektiği görülmektedir.

Metforminin nöroprotektif potansiyeli; oksidatif stresin azaltılması, mitokondriyal fonksiyonların desteklenmesi, inflamasyonun baskılanması, otofajinin düzenlenmesi, insülin sinyalinin iyileştirilmesi ve hücre sağ kalım yollarının modülasyonu ile açıklanmaktadır (Jiang vd., 2014; Reed vd., 2025). Bu etkilerin bir kısmı AMPK aracılığıyla gerçekleşirken, bir kısmı PI3K/Akt, mTOR, NF- κ B ve GSK-3 β gibi farklı yollarla ilişkili olabilir. GSK-3 β inhibisyonunun eksitotoksik ve nörodejeneratif süreçlerde koruyucu etkilerle ilişkilendirilmesi, metforminin santral sinir sistemindeki olası etkilerinde bu enzimin önemli bir ara basamak olabileceğini düşündürmektedir.

Glutamat eksitotoksisitesi, çinko homeostazı, GSK-3 β sinyalizasyonu ve metformin arasındaki ilişki, nöroprotektif mekanizmaların anlaşılması açısından bütüncül bir çerçeve sunar. Glutamat aracılı aşırı uyarım NMDA reseptörleri üzerinden kalsiyum yüklenmesine ve oksidatif strese neden olurken; GSK-3 β

aktivasyonu hücrel ölüm sinyallerini güçlendirebilir. Çinko ise hem NMDA reseptör modülasyonu hem de hücre içi sinyal yolları üzerindeki etkileriyle bu süreci etkileyebilir. Metformin de enerji metabolizması, AMPK aktivasyonu ve GSK-3 β ile ilişkili yollar üzerinden nöronal sağ kalımı destekleyebilecek bir ajan olarak değerlendirilmektedir.

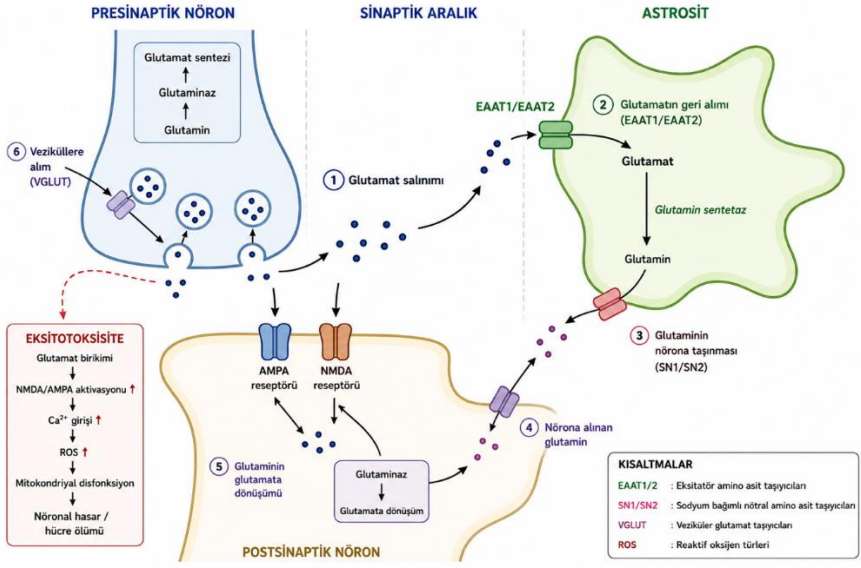
Bu kitap bölümü, glutamat eksitotoksitesinin nörodejeneratif süreçlerdeki yerini; NMDA reseptör aktivasyonu, kalsiyum yüklenmesi, oksidatif stres, çinko homeostazı, GSK-3 β sinyalizasyonu ve metforminin olası nöroprotektif etkileri bağlamında değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

2. Glutamat Metabolizması ve Glutamat-Glutamin Döngüsü

Glutamat, santral sinir sisteminde yalnızca bir nörotransmitter değil, aynı zamanda amino asit metabolizması, enerji üretimi, azot dengesi ve nöron-glia etkileşimi ile yakından ilişkili merkezi bir metabolittir. Beyinde eksitator sinaptik iletinin büyük kısmından sorumlu olması nedeniyle glutamat düzeylerinin dar sınırlar içinde tutulması gerekir. Fizyolojik koşullarda glutamat; öğrenme, bellek, sinaptik plastisite ve nöronal ağ aktivitesinin düzenlenmesine katkı sağlarken, sinaptik aralıkta aşırı birikmesi eksitotoksik hasarın başlamasına neden olabilir (Meldrum, 2000; Fonnum, 1984). Bu nedenle glutamat metabolizması, yalnızca nörokimyasal bir döngü değil, aynı zamanda nöronal sağ kalımı koruyan temel homeostatik mekanizmalardan biridir.

Glutamat, yapısal olarak glutamik asidin anyonik formudur ve organizmada en bol bulunan amino asitlerden biri olarak protein sentezinde de görev alır. Sistemik düzeyde glutamat non-esansiyel bir amino asit olarak kabul edilir; çünkü hücreler tarafından sitrik asit döngüsü ara ürünü olan α -ketoglutarattan transaminasyon reaksiyonları aracılığıyla sentezlenebilir (Brosnan, 2000). Bu bağlantı, glutamat metabolizmasının enerji metabolizmasıyla doğrudan ilişkili olduğunu gösterir. α -ketoglutaratın glutamata dönüşümü, karbon iskeletlerinin ve amino gruplarının metabolik akışını birleştirirken; glutamatın yeniden α -ketoglutarata dönüşebilmesi de sitrik asit döngüsüne katılım açısından önemlidir.

Beyinde glutamat sentezi ve geri dönüşümü, periferik dokulardaki amino asit metabolizmasından daha farklı bir düzenleme gösterir. Glutamaterjik nöronlar için sinaptik veziküllerde kullanılacak glutamatın sürekli olarak yenilenmesi gerekir. Ancak sinaptik iletide kullanılan glutamatın önemli bir bölümü doğrudan dolaşımdan karşılanmaz. Bunun yerine nöronlar ve astrositler arasında gerçekleşen glutamat-glutamin döngüsü, glutamat havuzunun korunmasında temel rol oynar (Bak vd., 2006; Hertz, 2013). Bu döngü, sinaptik iletinin devamlılığını sağlarken aynı zamanda sinaptik aralıkta glutamat birikimini engelleyerek eksitotoksite riskini azaltır (**Şekil 1**).



Şekil 1. Glutamat-glutamin döngüsü ve eksitotoksisite mekanizması: Sinaptik aralığa salınan glutamat, postsinaptik glutamat reseptörlerini aktive ederken, astrositlerdeki EAAT1/EAAT2 taşıyıcıları aracılığıyla ortamdan uzaklaştırılır ve glutamine dönüştürülür. Glutaminin tekrar nörona taşınması ve glutamata dönüştürülmesi sinaptik glutamat havuzunun devamlılığını sağlar. Glutamatın aşırı birikimi ise NMDA/AMPA reseptör aktivasyonu, Ca^{2+} yüklenmesi, ROS artışı ve mitokondriyal disfonksiyon üzerinden eksitotoksisiteye yol açabilir.

Glutamat-glutamin döngüsünün başlangıç noktası, presinaptik uçtan sinaptik aralığa glutamat salınmasıdır. Salınan glutamat postsinaptik reseptörleri uyarak eksitator yanıt oluşturur. Sinaptik sinyalin sonlandırılabilmesi için glutamatın kısa sürede ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Sinaptik glutamatın bir kısmı presinaptik nörona geri alınabilir veya postsinaptik hücre tarafından sınırlı ölçüde kullanılabilir; ancak glutamat temizlenmesinde en önemli mekanizma astrositler tarafından gerçekleştirilen alımdır (Bak vd., 2006; Danbolt, 2001). Astrositler, sinaptik çevreyi saran uzantıları aracılığıyla glutamata hızla uzaklaştırır ve böylece reseptörlerin aşırı uyarılmasını önler.

Astrosit membranında yer alan eksitator amino asit taşıyıcıları, sinaptik glutamatın temizlenmesinden sorumlu başlıca taşıyıcı sistemlerdir. Eksitator amino asit taşıyıcıları (Excitatory Amino Acid Transporters; EAATs), glutamata elektrokimyasal iyon gradientleri eşliğinde hücre içine taşır. Bu taşıma çoğunlukla sodyum bağımlıdır ve potasyum ile hidrojen iyonlarının hareketiyle de ilişkilidir (Danbolt, 2001; Zerangue ve Kavanaugh, 1996). İnsanlarda EAAT ailesinin beş alt tipi tanımlanmıştır. EAAT1 ve EAAT2 özellikle astrositik glutamat alımında önem taşırken, EAAT3 ve EAAT4 daha çok nöronal yapılarda,

EAAT5 ise retinada belirgin olarak bulunur (Danbolt, 2001; Vandenberg ve Ryan, 2013).

Beyinde glutamat temizlenmesi açısından en kritik taşıyıcılardan biri EAAT2'dir. Glial glutamat taşıyıcısı-1 olarak da bilinen EAAT2/GLT-1, ekstraselüler glutamatın büyük bölümünün uzaklaştırılmasından sorumludur (Danbolt, 2001; Vandenberg ve Ryan, 2013). Bu taşıyıcının fonksiyonunun bozulması, sinaptik ve ekstrasinaptik glutamat düzeylerinde artışa neden olabilir. Özellikle iskemi, travmatik beyin hasarı, epileptik aktivite ve nörodejeneratif hastalıklarda enerji yetersizliği veya taşıyıcı ekspresyonundaki azalma, glutamatın yeterince temizlenememesine ve eksitotoksik sürecin derinleşmesine yol açabilir (Rossi vd., 2000; Sheldon ve Robinson, 2007).

Astrosit içine alınan glutamat, doğrudan sinaptik aralığa geri verilmez. Bunun yerine glutamin sentetaz enzimi aracılığıyla glutamine dönüştürülür. Glutamin, glutamata göre nöronal reseptörler üzerinde eksitator etki göstermeyen, daha güvenli bir taşıma formudur. Astrositlerde oluşan glutamin ekstraselüler alana verilir ve nöronlar tarafından tekrar alınır. Nöron içine giren glutamin, glutaminaz enzimi aracılığıyla yeniden glutamata dönüştürülür. Böylece glutamat, sinaptik iletimde yeniden kullanılabilir hâle gelir (Bak vd., 2006; Hertz, 2013). Bu döngü, nöron ve astrositler arasında metabolik bir iş birliği oluşturur.

Glutamat-glutamin döngüsü, sinaptik iletimin sürekliliği için gerekli olduğu kadar eksitotoksisiteye karşı koruyucu bir mekanizma olarak da değerlendirilebilir. Çünkü glutamatın astrositler tarafından glutamine dönüştürülmesi, sinaptik ve ekstrasinaptik glutamat düzeylerinin toksik sınırlara ulaşmasını engeller. Bu yönüyle astrositler yalnızca destek hücreleri değil, nöronal uyarılabilirliğin aktif düzenleyicileridir. Astrositik glutamat alımının bozulması durumunda NMDA ve AMPA reseptörleri daha uzun süre uyarılabilir; bu da hücre içine kalsiyum ve sodyum girişini artırarak nöronal hasarı kolaylaştırabilir (Rossi vd., 2000; Sheldon ve Robinson, 2007).

Glutamat metabolizmasının önemli bir diğer yönü, azot ve amonyak homeostazı ile olan ilişkisidir. Astrositlerde glutamatın glutamine dönüşümü sırasında amonyak kullanılır. Buna karşılık nöronlarda glutaminden glutamat sentezlenirken amonyak açığa çıkabilir. Bu nedenle glutamat-glutamin döngüsü, beyin dokusunda amonyağın tamponlanması ve azot metabolizmasının dengelenmesi açısından önemlidir (Butterworth, 2002). Özellikle hiperamonyemi gibi durumlarda glutamin sentezinin artması, astrositlerde ozmotik yüklenmeye ve nöronal fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir. Bu mekanizma hepatik ensefalopati gibi klinik tablolarda santral sinir sistemi belirtilerinin oluşmasında önem taşır (Butterworth, 2002; Häussinger ve Schliess, 2008).

Amonyak düzeyindeki artış yalnızca astrosit metabolizmasını değil, nöronal enerji üretimini de etkileyebilir. Amonyanın α -ketoglutarat ile ilişkili reaksiyonlara yönelmesi, sitrik asit döngüsü ara ürünlerinin azalmasına ve enerji metabolizmasının baskılanmasına yol açabilir (Butterworth, 2002). Enerji üretimindeki azalma ise iyon pompalarının çalışmasını bozar. Özellikle Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesinin azalması, membran potansiyelinin korunmasını zorlaştırır ve glutamat taşıyıcılarının normal yönlü çalışmasını engelleyebilir. Bu durumda taşıyıcı sistemler glutamatu sinaptik aralıktan uzaklaştırmak yerine ters yönde glutamat çıkışına katkı sağlayabilir. Böylece enerji yetersizliği, glutamat birikimi ve eksitotoksisite arasında kısır bir döngü gelişebilir (Rossi vd., 2000; Sheldon ve Robinson, 2007).

Glutamatın metabolik kaderlerinden biri de gama-aminobütirik asit sentezidir. Glutamat, glutamat dekarboksilaz enzimi aracılığıyla inhibitör nörotransmitter olan gama-aminobütirik asit (GABA)'e dönüştürülür (Petroff, 2002). Bu durum glutamatu, eksitator ve inhibitör nörotransmisyon arasındaki dengenin merkezine yerleştirir. Glutamat-GABA dengesi, kortikal uyarılabilirlik, epileptik aktivite, anksiyete, motor kontrol ve kognitif işlevler açısından önemlidir. Glutamat düzeyindeki artış veya GABAerjik inhibisyonadaki azalma, nöronal ağların aşırı uyarılabilir hâle gelmesine neden olabilir.

Glutamatın sinaptik veziküllere paketlenmesinde veziküler glutamat taşıyıcıları görev alır. Veziküler glutamat taşıyıcıları (Vesicular Glutamate Transporters; VGLUTs), sitoplazmik glutamatu sinaptik veziküllerin içine taşıyarak glutamatın ekzositoz yoluyla salınmaya hazır hâle gelmesini sağlar (Fremeau vd., 2004). VGLUT1, VGLUT2 ve VGLUT3 olmak üzere üç temel alt tip tanımlanmıştır. Bu taşıyıcılar sinaptik vezikül membranındaki proton gradiyentinden yararlanarak çalışır. VGLUT ekspresyonu, glutamaterjik nöronların tanımlanmasında önemli bir belirteç olarak kabul edilir ve farklı alt tiplerin beyin bölgelerine göre dağılımı glutamaterjik devrelerin işlevsel özelliklerini yansıtır (Fremeau vd., 2004; El Mestikawy vd., 2011).

Glutamat metabolizması ile enerji metabolizması arasındaki yakın ilişki, eksitotoksisite açısından özel önem taşır. İskemik hasar veya hipoglisemi gibi enerji üretiminin bozulduğu durumlarda ATP düzeyi azalır, iyon pompaları yetersiz çalışır ve membran depolarizasyonu gelişir. Bu depolarizasyon, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını ve glutamat salınımını artırabilir. Aynı zamanda glutamat taşıyıcılarının çalışması için gerekli iyon gradiyentleri bozulduğundan, sinaptik glutamatın temizlenmesi yetersiz kalır (Rossi vd., 2000; Sheldon ve Robinson, 2007). Sonuçta ekstraselüler glutamat artışı, NMDA ve AMPA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu, kalsiyum yüklenmesi, oksidatif stres ve hücre ölümü ile sonuçlanabilen eksitotoksik süreci başlatır.

Bu bağlamda glutamat metabolizması, nörodejeneratif süreçlerin anlaşılmasında temel bir kavşak noktasıdır. Glutamat sentezi, astrositik geri alım, glutamin dönüşümü, amonyak dengesi, GABA sentezi ve veziküler depolanma bir bütün olarak değerlendirildiğinde, glutamaterjik sistemin yalnızca sinaptik iletiden ibaret olmadığı görülür. Bu sistem; enerji üretimi, redoks dengesi, azot metabolizması, nöron-glia etkileşimi ve hücresel sağ kalım yollarıyla doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle glutamat-glutamin döngüsündeki herhangi bir bozulma, eksitotoksositeye yatkınlığı artırabilir ve nörodejeneratif hastalıkların ilerleyişine katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak glutamat metabolizması, fizyolojik sinaptik iletim ile patolojik eksitotoksosite arasındaki sınırı belirleyen temel mekanizmalardan biridir. Astrositlerin glutamat temizleyici rolü, EAAT aracılı taşıma, glutamin sentetaz aktivitesi, nöronal glutaminaz işlevi ve enerji metabolizması bu dengenin korunmasında birlikte çalışır. Bu mekanizmaların bozulması ise glutamat birikimi, kalsiyum yüklenmesi, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres aracılığıyla nöronal hasarı artırabilir. Bu nedenle glutamat metabolizmasını hedefleyen yaklaşımlar, eksitotoksik ve nörodejeneratif süreçlerde nöroprotektif stratejilerin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

3. Glutamat Reseptörleri ve Eksitotoksik Sinyalizasyon

Glutamatın santral sinir sistemindeki etkileri, hücre membranında yer alan özgül reseptör sistemleri aracılığıyla ortaya çıkar. Bu reseptörler genel olarak iyonotropik glutamat reseptörleri ve metabotropik glutamat reseptörleri olmak üzere iki ana gruba ayrılır. İyonotropik reseptörler ligand kapılı iyon kanallarıdır ve glutamat bağlanmasını takiben hızlı eksitator postsinaptik yanıtların oluşmasını sağlar. Metabotropik reseptörler ise G protein aracılı sinyal yolları üzerinden daha yavaş, modülatör ve uzun süreli hücresel etkiler oluşturur (Traynelis vd., 2010; Niswender ve Conn, 2010).

İyonotropik glutamat reseptörleri başlıca NMDA, AMPA ve kainat reseptörlerinden oluşur. Bu reseptörler sodyum, potasyum ve bazı alt tiplerde kalsiyum iyonlarının hücre membranı boyunca hareketini düzenleyerek nöronal uyarılabilirliği belirler. Glutamaterjik sinapslarda hızlı eksitator iletinin büyük kısmı AMPA reseptörleriyle başlarken, NMDA reseptörleri kalsiyum geçirgenlikleri ve voltaj bağımlı özellikleri nedeniyle sinaptik plastisite ve eksitotoksosite açısından özel bir öneme sahiptir (Dingledine vd., 1999; Paoletti vd., 2013).

AMPA reseptörleri, glutamat aracılı hızlı eksitator postsinaptik akımların temel belirleyicilerindendir. Glutamatın AMPA reseptörüne bağlanması, reseptör kanalının kısa sürede açılmasına ve başta sodyum olmak üzere katyonların hücre

içine girmesine yol açar. Bu hızlı iyon hareketi postsinaptik membranda depolarizasyon oluşturur. AMPA reseptörleri bu nedenle sinaptik iletinin başlangıç fazında önemli rol oynar ve NMDA reseptörlerinin aktivasyonu için gerekli membran depolarizasyonuna katkı sağlar (Dingledine vd., 1999; Henley ve Wilkinson, 2016).

AMPA reseptörlerinin kalsiyum geçirgenliği, reseptörün alt birim bileşimine bağlıdır. Özellikle GluA2 alt birimi içeren AMPA reseptörleri kalsiyuma karşı düşük geçirgenlik gösterirken, GluA2 içermeyen reseptörler kalsiyum geçirgen hâle gelebilir. Bu durum eksitotoksik hasar açısından önemlidir; çünkü kalsiyum geçirgen AMPA reseptörlerinin artışı, nöronları glutamat aracılı toksik uyarılara daha duyarlı hâle getirebilir (Henley ve Wilkinson, 2016; Isaac vd., 2007). Bu nedenle AMPA reseptör kompozisyonu, sinaptik plastisite ile nöronal hasar arasındaki dengenin belirlenmesinde önemli bir faktördür.

NMDA reseptörleri, iyonotropik glutamat reseptörleri arasında en karmaşık düzenlenmeye sahip yapılardan biridir. Bu reseptörlerin aktivasyonu için glutamatın yanı sıra glisin veya D-serin gibi bir ko-agonistin bağlanması gerekir. Ayrıca NMDA reseptör kanalı istirahat membran potansiyelinde magnezyum iyonları tarafından bloke edilir. Postsinaptik membran yeterince depolarize olduğunda magnezyum blokajı kalkar ve reseptör kanalı üzerinden sodyum ve kalsiyum iyonlarının hücre içine girişi gerçekleşir (Paoletti vd., 2013; Hardingham ve Bading, 2010). Bu özellikleri nedeniyle NMDA reseptörleri hem ligand bağımlı hem de voltaj bağımlı reseptörler olarak kabul edilir.

NMDA reseptörlerinin kalsiyuma yüksek geçirgenlik göstermesi, bu reseptörleri fizyolojik ve patolojik süreçlerin kesişim noktasına yerleştirir. Fizyolojik koşullarda NMDA reseptörlerinden hücre içine giren kalsiyum, sinaptik plastisite, uzun süreli potansiyasyon, öğrenme ve bellek oluşumu için gerekli hücre içi sinyal yollarını aktive eder. Ancak reseptörlerin aşırı veya uzun süreli uyarılması durumunda kalsiyum yüklenmesi meydana gelir. Artmış intraselüler kalsiyum; mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, reaktif oksijen türlerinin artışı, nitrik oksit üretimi, proteaz aktivasyonu, DNA hasarı ve hücre ölüm yollarının tetiklenmesi ile sonuçlanabilir (Hardingham ve Bading, 2010; Lau ve Tymianski, 2010).

NMDA reseptörleri farklı alt birimlerden oluşan tetramerik yapılardır. En yaygın reseptör organizasyonu GluN1 ve GluN2 alt birimlerini içerir. GluN2 alt birimlerinin A, B, C ve D olmak üzere farklı tipleri bulunur ve bu alt birimler reseptörün kinetik özelliklerini, iletkenliğini, sinaptik lokalizasyonunu ve hücre içi sinyal proteinleriyle ilişkisini belirler (Paoletti vd., 2013; Cull-Candy vd., 2001). Örneğin GluN2B alt birimleri gelişim döneminde ve ekstrasinaptik bölgelerde daha belirgin olabilirken, GluN2A alt birimleri olgun sinaptik iletimde

daha baskın hâle gelebilir. Bu alt birim farklılıkları, NMDA reseptörlerinin hem fizyolojik plastisite hem de eksitotoksik hasar üzerindeki etkilerini değiştirebilir (Cull-Candy vd., 2001; Sanz-Clemente vd., 2013).

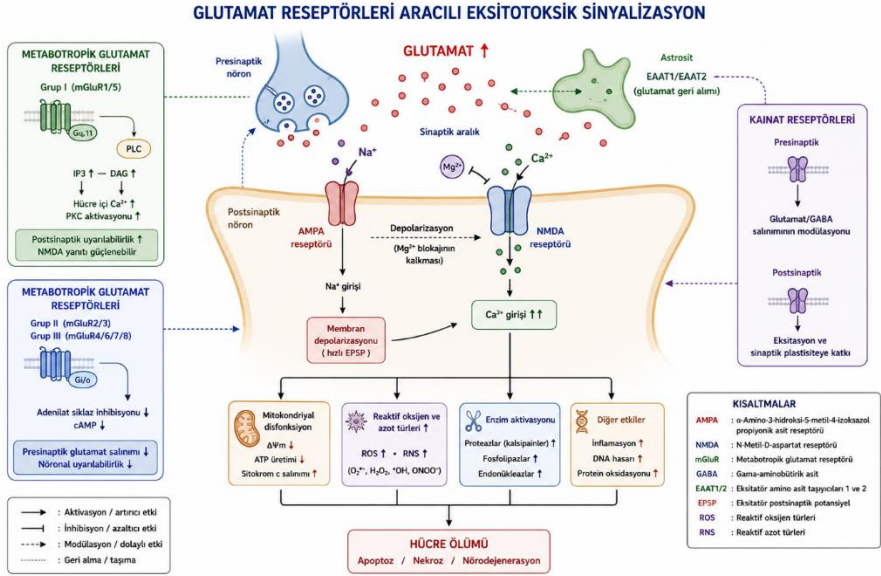
Sinaptik ve ekstrasinaptik NMDA reseptör aktivasyonu arasında fonksiyonel açıdan önemli farklar bulunur. Sinaptik NMDA reseptörlerinin aktivasyonu genellikle hücresel sağ kalımı, plastisiteyi ve adaptif gen ekspresyonunu destekleyen sinyallerle ilişkilendirilirken; ekstrasinaptik NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılması mitokondriyal disfonksiyon, CREB baskılanması, oksidatif stres ve hücre ölüm sinyalleriyle daha yakından ilişkilendirilmiştir (Sanz-Clemente vd., 2013; Hardingham vd., 2002). Bu ayrım, glutamat eksitotoksitesinin yalnızca reseptör aktivasyonunun miktarıyla değil, aynı zamanda reseptörlerin hücresel lokalizasyonu ve aktivasyon süresiyle de belirlendiğini göstermektedir.

Kainat reseptörleri, iyonotropik glutamat reseptörlerinin üçüncü ana grubunu oluşturur. Bu reseptörler hem presinaptik hem de postsinaptik bölgelerde bulunabilir. Postsinaptik kainat reseptörleri eksitator iletme katkı sağlarken, presinaptik kainat reseptörleri glutamat veya GABA salınımını düzenleyerek sinaptik ağ aktivitesini modüle edebilir (Lerma ve Marques, 2013). Kainat reseptörleri AMPA ve NMDA reseptörlerine göre daha az çalışılmış olmakla birlikte, epileptiform aktivite, ağ uyarılabilirliği ve sinaptik plastisite açısından önemli roller üstlenebilir.

Metabotropik glutamat reseptörleri, G protein kenetli reseptörler ailesinde yer alır ve mGluR1'den mGluR8'e kadar sekiz alt tipten oluşur. Bu reseptörler yapısal ve işlevsel özelliklerine göre üç gruba ayrılır. Grup I reseptörler mGluR1 ve mGluR5'i içerir ve genellikle postsinaptik bölgede bulunur. Fosfolipaz C aktivasyonu üzerinden inozitol trifosfat ve diaçilgliserol oluşumunu artırarak hücre içi kalsiyum salınımını ve protein kinaz C aktivasyonunu düzenler. Grup II ve Grup III reseptörler ise çoğunlukla presinaptik yerleşimlidir ve adenilat siklaz aktivitesini inhibe eden Gi/o proteinleri üzerinden nörotransmitter salınımını baskılayabilir (Niswender ve Conn, 2010; Nicoletti vd., 2011).

Metabotropik glutamat reseptörleri, glutamaterjik sistemde düzenleyici bir denge unsuru olarak kabul edilir. Grup I reseptörlerin aktivasyonu bazı koşullarda NMDA reseptör yanıtlarını güçlendirebilir ve nöronal uyarılabilirliği artırabilir. Buna karşılık Grup II ve Grup III reseptörler presinaptik glutamat salınımını azaltarak aşırı uyarılmaya karşı koruyucu etki gösterebilir (Nicoletti vd., 2011; Pin ve Duvoisin, 1995). Bu nedenle metabotropik reseptörler, eksitotoksik süreçlerin şiddetini artırabilen veya azaltabilen bağlama bağımlı modülatörler olarak değerlendirilir.

Eksitotoksik sinyalizasyonun merkezinde glutamat reseptörlerinin aşırı ve kontrolsüz aktivasyonu yer alır. Sinaptik glutamatın artması, AMPA reseptörleri üzerinden hızlı depolarizasyon oluşturur. Bu depolarizasyon NMDA reseptörlerindeki magnezyum blokajının kalkmasını kolaylaştırır. Ardından NMDA reseptörleri üzerinden hücre içine yoğun kalsiyum girişi meydana gelir. Kalsiyum yüklenmesi; mitokondriyal solunum zincirini bozar, serbest radikal üretimini artırır ve enerji metabolizmasını baskılar. Enerji yetersizliği ise iyon pompalarının çalışmasını daha da zayıflatır ve glutamat birikimini artırarak eksitotoksik döngüyü derinleştirir (Hardingham ve Bading, 2010; Lau ve Tymianski, 2010) (Şekil 2).



Şekil 2. Glutamat reseptörleri aracılı eksitotoksik sinyalizasyon: Sinaptik glutamat artışı AMPA reseptörleri üzerinden hızlı depolarizasyona neden olur. Bu depolarizasyon NMDA reseptöründeki Mg²⁺ blokajının kalkmasını kolaylaştırır ve hücre içine Ca²⁺ girişini artırır. Artmış intraselüler Ca²⁺; mitokondriyal disfonksiyon, reaktif oksijen ve azot türlerinde artış, proteaz/endonükleaz aktivasyonu ve hücre ölüm yollarının tetiklenmesi ile eksitotoksik nöronal hasara katkıda bulunur. Metabotropik glutamat reseptörleri ve kainat reseptörleri ise sinaptik uyarılabirliği ve glutamat salınımını modüle ederek bu süreci etkileyebilir.

Eksitotoksisite sırasında artan kalsiyum, birçok hücre içi enzimi aktive eder. Kalsiyum bağımlı proteazlar, fosfolipazlar ve endonükleazlar hücre membranı, sitoskeletal proteinler ve nükleik asitler üzerinde hasar oluşturabilir. Aynı zamanda nöronal nitrik oksit sentaz aktivasyonu ile nitrik oksit üretimi artar. Nitrik oksit, süperoksit ile reaksiyona girerek peroksinitrit gibi güçlü oksidan moleküllerin oluşmasına katkı sağlayabilir. Bu süreç oksidatif ve nitroztatif stresi

artırarak hücre ölümünü kolaylaştırır (Lau ve Tymianski, 2010; Sattler ve Tymianski, 2000).

Mitokondri, eksitotoksik hasarda hem hedef hem de aracıdır. Kalsiyum yüklenmesi mitokondri içine aşırı kalsiyum girişine neden olur. Bu durum mitokondriyal membran potansiyelinin bozulması, ATP sentezinin azalması, mitokondriyal geçirgenlik geçiş porunun açılması ve pro-apoptotik faktörlerin sitoplazmaya salınması ile sonuçlanabilir. Mitokondriyal disfonksiyon aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak oksidatif hasarı güçlendirir (Nicholls, 2009). Böylece reseptör düzeyinde başlayan glutamat aşırı uyarımı, hücrel enerji krizi ve ölüm sinyallerine dönüşür.

Eksitotoksik süreçler yalnızca nöronları değil, glial hücreleri de etkiler. Astrositler glutamati temizleyerek koruyucu rol oynarken, mikroglial aktivasyon inflamatuvar yanıtın gelişmesine katkıda bulunabilir. Glutamat fazlalığı, oksidatif stres ve hasarlı hücrelerden salınan moleküller mikroglial hücreleri aktive edebilir. Aktive mikroglia proinflamatuvar sitokinler, reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit üreterek nöronal hasarı artırabilir (Block vd., 2007). Bu nedenle eksitotoksisite, nöron-glia etkileşimini içeren çok hücreli bir patolojik süreç olarak değerlendirilmelidir.

Glutamat reseptörleri ve eksitotoksik sinyalizasyon arasındaki ilişki, nöroprotektif tedavi yaklaşımları açısından önemli sonuçlar doğurur. NMDA reseptör antagonistleri, AMPA reseptör modülatörleri, metabotropik reseptör hedefleri, glutamat taşıyıcı ekspresyonunu artıran ajanlar ve kalsiyum/oksidatif stres yollarını baskılayan stratejiler bu bağlamda araştırılmıştır (Choi, 1988; Kalia vd., 2008). Bununla birlikte glutamat sinyalinin fizyolojik öğrenme, bellek ve plastisite için gerekli olması, bu sistemi hedefleyen tedavilerde seçiciliği ve doz dengesini kritik hâle getirir.

Sonuç olarak glutamat reseptörleri, santral sinir sisteminde hem fizyolojik iletiyi hem de patolojik nöronal hasarı belirleyen temel yapılardır. AMPA reseptörleri hızlı depolarizasyonu başlatırken, NMDA reseptörleri kalsiyum geçirgenlikleri nedeniyle eksitotoksik sinyalizasyonun ana belirleyicilerinden biri olarak öne çıkar. Kainat ve metabotropik glutamat reseptörleri ise sinaptik ağ aktivitesini ve glutamat salınımını modüle ederek bu sürecin yönünü etkileyebilir. Bu reseptör sistemlerinin dengeli çalışması sinaptik plastisite ve nöronal sağ kalım için gerekli iken, aşırı ve kontrolsüz aktivasyonları eksitotoksisite, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve nörodejenerasyonla sonuçlanabilir.

4. Çinko, NMDA Reseptörü ve Eksitotoksosite İlişkisi

Çinko, santral sinir sisteminde yapısal, katalitik ve sinaptik düzenleyici işlevleri olan önemli bir eser elementtir. Beyinde özellikle hipokampus, korteks ve amigdala gibi glutamaterjik iletimin belirgin olduğu bölgelerde yoğun olarak bulunur. Çinkonun bir kısmı proteinlere bağlı yapısal veya enzimatik görevlerde yer alırken, sinaptik çinko olarak adlandırılan daha dinamik fraksiyon bazı glutamaterjik nöronların presinaptik veziküllerinde depolanır. Nöronal aktivite sırasında glutamat ile birlikte sinaptik aralığa salınabilmesi, çinkoyu glutamaterjik sinyalizasyonun önemli modülatörlerinden biri hâline getirir (Frederickson vd., 2005; Takeda, 2011).

NMDA reseptörleri, çinkonun en önemli hedeflerinden biridir. Bu reseptörler fizyolojik koşullarda sinaptik plastisite, öğrenme ve bellek oluşumunda görev alırken; aşırı uyarıldıklarında kalsiyum yüklenmesi, oksidatif stres ve nöronal hasar süreçlerini başlatabilir. Çinko, NMDA reseptör aktivitesini reseptör alt birimi, konsantrasyon, membran potansiyeli ve sinaptik mikroçevreye bağlı olarak düzenleyebilir. Özellikle GluN2A içeren NMDA reseptörlerinin çinkoya yüksek duyarlılık gösterdiği bilinmektedir (Paoletti vd., 1997; Choi ve Lipton, 1999).

Çinkonun NMDA reseptörü üzerindeki inhibitör etkileri iki temel mekanizma ile açıklanır: voltaj bağımlı ve voltaj bağımsız inhibisyon. Voltaj bağımlı inhibisyonunda çinko, magnezyum blokajına benzer biçimde reseptör kanalından iyon geçişini sınırlayabilir. Bu etki özellikle membran potansiyeli ve kanalın açık kalma durumu ile ilişkilidir. Voltaj bağımsız inhibisyonunda ise çinko, reseptörün ekstraselüler veya allosterik bölgeleri üzerinden kanal aktivitesini azaltabilir. Bu mekanizma, çinkonun NMDA reseptörlerini yalnızca kanal poru düzeyinde değil, reseptör konformasyonu ve alt birim özellikleri üzerinden de düzenleyebildiğini göstermektedir (Paoletti vd., 1997; Low vd., 2000).

Fizyolojik düzeylerde çinko, NMDA reseptör aktivitesini sınırlayarak glutamat aracılı aşırı kalsiyum girişine karşı koruyucu bir tampon mekanizması sağlayabilir. Bu yönüyle çinko, eksitotoksositeye karşı sinaptik düzeyde doğal bir düzenleyici olarak değerlendirilebilir. Ancak çinkonun etkileri tamamen koruyucu değildir. Hücre içi serbest çinko düzeyinin aşırı artması, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, reaktif oksijen türlerinde artış, enerji metabolizmasının baskılanması ve nöronal ölüm süreçleriyle ilişkilendirilebilir (Sensi vd., 2009; Shuttleworth ve Weiss, 2011). Bu nedenle çinko homeostazı, glutamaterjik sistemde çift yönlü etkiye sahip hassas bir denge unsurudur.

Eksitotoksik koşullarda çinko dengesi bozulabilir. Aşırı glutamat salınımı ve NMDA reseptör aktivasyonu, hücre içine kalsiyum girişini artırırken; oksidatif

stres çinko bağlayıcı proteinlerden serbest çinko salınımına neden olabilir. Artan serbest çinko, mitokondriyal membran potansiyelini bozabilir, ATP üretimini azaltabilir ve hücrel redoks dengesini olumsuz etkileyebilir. Böylece glutamat eksitotoksitesisi, kalsiyum yüklenmesi ve çinko dishomeostazı birbirini güçlendiren patolojik bir döngü oluşturabilir (Sensi vd., 2009; Shuttleworth ve Weiss, 2011).

Çinko aynı zamanda hücre içi sinyal yolları üzerinde de etkilidir. Özellikle insülin sinyali, PI3K/Akt yolu ve GSK-3 β aktivitesi ile ilişkili etkileri nedeniyle çinko yalnızca reseptör düzeyinde değil, hücrel sağ kalım mekanizmaları açısından da önem taşır. Çinkonun fizyolojik düzeylerde insülin sinyalini destekleyebildiği, Akt aktivasyonu ve GSK-3 β inhibisyonu ile ilişkili etkiler gösterebildiği bildirilmiştir (Haase ve Maret, 2005; Beurel vd., 2015). Bu durum, çinkonun glutamat eksitotoksitesisi ve nörodejenerasyondaki rolünün yalnızca NMDA reseptör modülasyonu ile sınırlı olmadığını düşündürmektedir.

Bu bağlamda çinko, glutamaterjik sinyalizasyon ile metabolik sağ kalım yolları arasında bir bağlantı noktası olarak değerlendirilebilir. Bir taraftan NMDA reseptörleri üzerinden kalsiyum girişini modüle ederken, diğer taraftan insülin/PI3K/Akt/GSK-3 β eksenile ilişkili hücre içi mekanizmaları etkileyebilir. Bu nedenle çinko homeostazının korunması, eksitotoksik nöronal hasarın sınırlandırılması ve nöroprotektif yanıtların desteklenmesi açısından önemli olabilir.

Sonuç olarak çinko-NMDA ilişkisi, glutamat eksitotoksitesisinin anlaşılmasında kritik bir ara basamaktır. Fizyolojik düzeylerde çinko, NMDA reseptör aktivitesini düzenleyerek aşırı kalsiyum girişini sınırlayabilir; ancak çinko dengesinin bozulduğu durumlarda oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon üzerinden nöronal hasarı artırabilir. Bu ikili etki, çinkoyu hem sinaptik modülasyon hem de hücrel sağ kalım açısından önemli bir düzenleyici hâline getirir. Bu noktadan sonra, çinkonun ilişkili olduğu insülin sinyali, PI3K/Akt yolu ve GSK-3 β mekanizmalarının değerlendirilmesi, metformin aracılı olası nöroprotektif etkilerin anlaşılması için gerekli bir zemin oluşturur.

5. İnsülin Sinyalizasyonu, PI3K/Akt Yolu ve GSK-3 β

İnsülin, periferik dokularda glukoz homeostazının temel düzenleyicilerinden biri olarak bilinse de etkileri yalnızca klasik metabolik hedef dokularla sınırlı değildir. Santral sinir sisteminde de insülin reseptörleri yaygın olarak bulunur ve özellikle hipokampus, korteks, hipotalamus ve olfaktor bölgelerde nöronal işlevlerin düzenlenmesine katkı sağlar. Beyinde insülin sinyali; enerji metabolizması, sinaptik plastisite, öğrenme, bellek, nöronal sağ kalım, inflamasyon ve nörodejeneratif süreçlerle ilişkilidir (de la Monte, 2014; Arnold

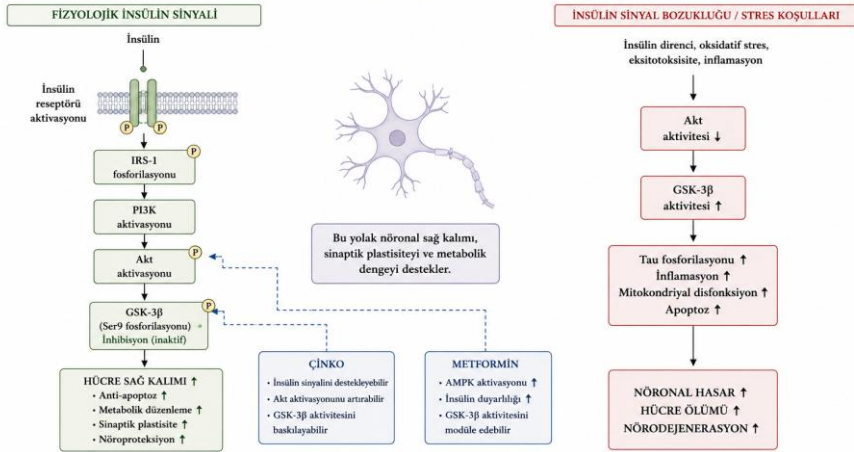
vd., 2018). Bu nedenle insülin sinyalizasyonundaki bozulmalar, yalnızca metabolik hastalıklarla değil, aynı zamanda nörodejeneratif hastalıklarla da ilişkilendirilmektedir.

İnsülin etkisini, hücre membranında yer alan tirozin kinaz aktivitesine sahip insülin reseptörü aracılığıyla gösterir. İnsülinin reseptörüne bağlanması, reseptörün otofosforilasyonunu ve ardından insülin reseptör substratı proteinlerinin fosforilasyonunu başlatır. İnsülin reseptör substratı-1 (IRS-1), bu süreçte en önemli adaptör proteinlerden biridir. Fosforile IRS-1, hücre içinde fosfoinozitid 3-kinaz (PI3K) başta olmak üzere çeşitli sinyal moleküllerini aktive eder (Saltiel ve Kahn, 2001). Böylece insülin reseptöründen başlayan sinyal, metabolik ve trofik etkilerin ortaya çıkmasını sağlayan hücre içi yollara aktarılır.

PI3K/Akt yolu, insülin sinyalizasyonunun en önemli hücre içi kollarından biridir. PI3K aktivasyonu, membran fosfoinozitidlerinin fosforilasyonunu sağlayarak protein kinaz B olarak da bilinen Akt'ın membrana taşınmasını ve aktive olmasını kolaylaştırır. Akt aktive olduktan sonra glukoz taşıyıcılarının membrana taşınması, protein sentezi, hücre büyümesi, metabolik düzenleme ve hücre sağ kalım gibi birçok süreci etkiler (Saltiel ve Kahn, 2001; Manning ve Cantley, 2007). Bu yolak, özellikle nöronal hücrelerde anti-apoptotik ve nörotrofik etkiler açısından önemli kabul edilmektedir.

Akt'ın önemli hedeflerinden biri glikojen sentaz kinaz-3 beta (GSK-3 β)'dir. GSK-3 β , serin/treonin kinaz yapısında bir enzimdir ve birçok hücresel süreçte görev alır. Normal koşullarda GSK-3 β , diğer birçok kinazdan farklı olarak bazal düzeyde aktif hâlde bulunabilir. Akt, GSK-3 β 'yi serin-9 rezidüsü üzerinden fosforile ederek inaktive eder. Bu inaktivasyon, hücre sağ kalımı, glikojen sentezi, protein sentezi ve anti-apoptotik yanıtlar açısından önemlidir (Beurel vd., 2015; Frame ve Cohen, 2001). Dolayısıyla PI3K/Akt yolunun yeterli aktivasyonu, GSK-3 β aktivitesinin kontrol altında tutulmasına katkı sağlar (Şekil 3).

İnsülin/PI3K/Akt/GSK-3β Sinyal Yolu ve Nöronal Sağ Kalım İlişkisi



Şekil 3. İnsülin/PI3K/Akt/GSK-3β sinyal yolu ve nöronal sağ kalım ilişkisi: İnsülin reseptörünün aktivasyonu IRS-1 fosforilasyonunu ve PI3K/Akt sinyal yolunun etkinleşmesini sağlar. Akt, GSK-3β'yi Ser9 bölgesinden fosforile ederek inhibe eder; bu durum hücresel sağ kalım, metabolik düzenleme ve anti-apoptotik yanıtların desteklenmesiyle ilişkilidir. İnsülin sinyalinin zayıflaması, oksidatif stres veya eksitotoksik koşullar Akt aktivitesini azaltarak GSK-3β aktivitesinin artmasına neden olabilir. Artmış GSK-3β aktivitesi tau fosforilasyonu, inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptotik hücre ölümüyle ilişkilendirilmektedir. Çinko ve metformin, bu eksende GSK-3β aktivitesinin modülasyonuna katkı sağlayabilecek düzenleyici faktörler olarak değerlendirilebilir.

GSK-3β'nin aşırı aktivasyonu, nöronal hücreler açısından olumsuz sonuçlar doğurabilir. Bu enzimin aktivitesindeki artış; apoptoz, inflamasyon, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve sinaptik plastisite bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (Beurel vd., 2015; Jope ve Johnson, 2004). Ayrıca Alzheimer hastalığında tau proteininin hiperfosforilasyonu ve beta-amiloid metabolizması üzerinde GSK-3β'nin önemli etkileri olduğu bildirilmiştir (Sayas ve Ávila, 2021; Hooper vd., 2008). Bu nedenle GSK-3β, nörodejeneratif hastalıklar, eksitotoksik hasar ve metabolik stres arasında ortak bir moleküler düğüm noktası olarak değerlendirilmektedir.

İnsülin sinyalinin zayıflaması veya insülin direnci gelişmesi, PI3K/Akt yolunun etkinliğini azaltabilir. Akt aktivitesinin azalması, GSK-3β üzerindeki inhibitör fosforilasyonun yetersiz kalmasına neden olur. Bunun sonucunda GSK-3β aktivitesi artabilir ve hücre ölümüne yatkınlık oluşabilir (Grimes ve Jope, 2001). Beyinde insülin direnci kavramı bu nedenle giderek daha fazla önem kazanmıştır. Özellikle Alzheimer hastalığı için kullanılan "tip 3 diyabet" benzetmesi, beyindeki insülin sinyal bozukluğunun kognitif gerileme ve nörodejenerasyonla ilişkisine dikkat çekmektedir (de la Monte, 2014; Talbot vd., 2012).

PI3K/Akt/GSK-3 β eksenini, glutamat eksitotoksitesitesi açısından da önemlidir. Eksitotoksik koşullarda NMDA reseptörleri üzerinden aşırı kalsiyum girişi, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve oksidatif stres gelişir. Bu süreçler hücre sağ kalım yolaklarını baskılayabilir ve GSK-3 β aktivitesini artırabilir (Jope ve Johnson, 2004; Lucas vd., 2001). GSK-3 β aktivitesinin artması ise apoptotik sinyalleri güçlendirebilir, mitokondriyal hasarı derinleştirebilir ve inflamatuvar yanıtı artırabilir. Bu nedenle eksitotoksik nöronal hasarda yalnızca reseptör düzeyindeki olaylar değil, hücre içi sağ kalım ve ölüm sinyalleri arasındaki denge de belirleyicidir.

İnsülin sinyali, nöronal enerji metabolizmasıyla da yakından ilişkilidir. Akt aktivasyonu, glukoz alımını ve hücre içi enerji kullanımını destekleyen mekanizmaları düzenleyebilir. Periferik dokularda bu etki özellikle GLUT4 translokasyonu üzerinden belirgindir. Beyinde ise glukoz taşınması daha karmaşık düzenlenmekle birlikte, insülinin nöronal ve glial hücrelerde metabolik yanıtları etkileyebildiği gösterilmiştir (Arnold vd., 2018; Duarte vd., 2012). Enerji metabolizmasının korunması, iyon pompalarının çalışması, membran potansiyelinin sürdürülmesi ve glutamat taşıyıcılarının etkinliği açısından önemlidir. Bu nedenle insülin sinyalindeki bozulmalar, dolaylı olarak glutamat homeostazını da etkileyebilir.

GSK-3 β yalnızca insülin sinyalinin pasif bir hedefi değildir; aynı zamanda insülin direnci gelişiminde de rol oynayabilir. GSK-3 β aktivitesinin artması, glikojen sentaz aktivitesini baskılayarak glikojen sentezini azaltabilir. Ayrıca bazı koşullarda insülin sinyal yolaklarında negatif düzenleyici etkiler gösterebilir. Bu durum metabolik stres, inflamasyon ve hücresel sağ kalım arasında karşılıklı bir ilişki oluşturur (Beurel vd., 2015; Frame ve Cohen, 2001). Dolayısıyla GSK-3 β 'nin kontrol altında tutulması, hem metabolik hem de nöroprotektif açıdan önemlidir.

Çinko da bu ekseninde dikkate değer bir düzenleyicidir. Fizyolojik düzeylerde çinko, insülin sentezi, depolanması ve salınımında rol oynadığı gibi insülin sinyalizasyonunu destekleyen etkiler de gösterebilir. Çinkonun bazı protein tirozin fosfatazları inhibe ederek insülin reseptör sinyalini güçlendirebildiği ve Akt aktivasyonu ile ilişkili etkiler oluşturabildiği bildirilmiştir (Haase ve Maret, 2005; Jansen vd., 2009). Ayrıca inko artışının GSK-3 β aktivitesini baskılayabileceğine dair bulgular, çinko homeostazı ile PI3K/Akt/GSK-3 β eksenini arasında işlevsel bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir (Ilouz vd., 2002).

Bu mekanizmalar birlikte değerlendirildiğinde, insülin sinyali ve GSK-3 β aktivitesi, glutamat eksitotoksitesitesine karşı hücresel dirençte önemli bir yere sahiptir. PI3K/Akt yolunun yeterli aktivasyonu GSK-3 β 'yi baskılayarak nöronal sağ kalımı destekleyebilir. Buna karşılık insülin sinyal bozukluğu, Akt

aktivitesinin azalması ve GSK-3 β aktivitesinin artması; oksidatif stres, inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptotik hücre ölümüyle birleşerek nörodejeneratif süreci hızlandırabilir.

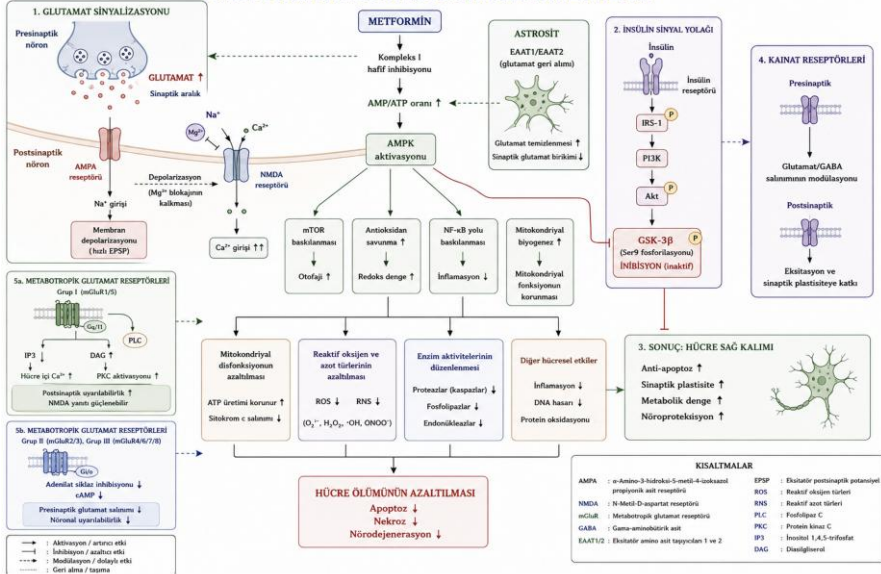
Bu bağlamda PI3K/Akt/GSK-3 β eksen, metforminin olası nöroprotektif etkilerini anlamak için de önemli bir zemin oluşturur. Metformin klasik olarak glukoz metabolizmasını düzenleyen bir ilaç olarak bilinse de AMPK aktivasyonu, insülin duyarlılığının iyileştirilmesi, oksidatif stresin azaltılması ve GSK-3 β aktivitesinin modülasyonu gibi mekanizmalar üzerinden santral sinir sisteminde koruyucu etkiler gösterebilir. Bu nedenle bir sonraki bölümde metforminin metabolik etkileri ve nöroprotektif potansiyeli, GSK-3 β ile ilişkisi bağlamında ele alınacaktır.

6. Metformin ve Nöroprotektif Mekanizmalar

Metformin, tip 2 diyabet tedavisinde uzun yıllardır kullanılan biguanid türevi bir ilaçtır. Klinik kullanımda temel etkileri arasında hepatik glukoz üretiminin azaltılması, periferik insülin duyarlılığının artırılması ve glisemik kontrolün iyileştirilmesi yer alır. Bununla birlikte son yıllarda metforminin yalnızca metabolik hastalıkların tedavisinde değil; inflamasyon, oksidatif stres, hücre yaşlanma, kardiyovasküler koruma ve nörodejeneratif süreçler üzerinde de etkili olabileceği ileri sürülmektedir (Foretz vd., 2019; Barzilai vd., 2016). Bu nedenle metformin, metabolik düzenleyici etkilerinin ötesinde hücre sağ kalım ve stres yanıtlarını etkileyebilen çok yönlü bir ajan olarak değerlendirilmektedir.

Metforminin en çok bilinen moleküler hedeflerinden biri AMP ile aktive olan protein kinazdır (AMP-activated protein kinase; AMPK). AMPK, hücrenin enerji durumunu algılayan temel düzenleyici kinazlardan biridir. Hücre içinde AMP/ATP oranının artması, enerji yetersizliği veya metabolik stres durumlarında AMPK aktivasyonu artar. Aktive AMPK, enerji üreten süreçleri desteklerken enerji tüketen anabolik süreçleri baskılar. Böylece hücrenin enerji dengesinin korunmasına katkı sağlar (Hardie, 2015; Carling, 2017). Metforminin mitokondriyal solunum zinciri kompleks I üzerinde hafif inhibitör etki oluşturarak AMP/ATP oranını değiştirebildiği ve bu yolla AMPK aktivasyonunu uyurabildiği bildirilmektedir (Owen vd., 2000) (**Şekil 4**).

METFORMİNİN NÖROPROTEKTİF MEKANİZMALARI



Şekil 4. Metforminin olası nöroprotektif mekanizmaları: Metformin, mitokondriyal kompleks I üzerine hafif inhibitör etkisiyle AMP/ATP oranını artırarak AMPK aktivasyonuna katkı sağlayabilir. AMPK aktivasyonu; mTOR baskılanması, otofaji artışı, antioksidan savunmanın desteklenmesi, NF-κB ilişkili inflamatuvar yanıtın azalması ve mitokondriyal fonksiyonların korunması ile ilişkilidir. Metformin ayrıca insülin duyarlılığını artırarak PI3K/Akt sinyalini destekleyebilir ve GSK-3β aktivitesinin baskılanmasına katkıda bulunabilir. Bu mekanizmalar birlikte değerlendirildiğinde metformin, oksidatif stres, inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptotik hücre ölümü üzerinden ilerleyen nörodejeneratif süreçleri sınırlayabilecek çok yönlü bir ajan olarak değerlendirilebilir.

Santral sinir sisteminde enerji homeostazı, nöronal sağ kalım açısından kritik öneme sahiptir. Nöronlar yüksek enerji gereksinimine sahip hücrelerdir ve membran potansiyelinin sürdürülmesi, sinaptik iletim, iyon pompalarının çalışması ve nörotransmitter geri alımı için sürekli ATP üretimine ihtiyaç duyar. Eksitotoksik koşullarda glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması, özellikle NMDA reseptörleri aracılığıyla hücre içine yoğun kalsiyum girişine neden olur. Bu durum mitokondriyal yükü artırır, ATP üretimini bozar ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu hızlandırır (Lau ve Tymianski, 2010; Nicholls, 2009). Metforminin enerji metabolizması üzerindeki düzenleyici etkileri, bu nedenle eksitotoksik stres altındaki nöronlar için potansiyel olarak koruyucu bir çerçeve sunabilir.

Metforminin nöroprotektif etkilerinden biri oksidatif stresin azaltılması ile ilişkilidir. Oksidatif stres, eksitotoksisite ve nörodejeneratif hastalıkların ortak patofizyolojik basamaklarından biridir. Aşırı kalsiyum yüklenmesi, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamatuvar yanıtlar reaktif oksijen ve azot

türlerinin artmasına yol açar. Artan serbest radikaller lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, DNA hasarı ve hücre içi sinyal bozukluklarına neden olabilir (Lau ve Tymianski, 2010; Sies, 2015). Metformin, mitokondriyal kaynaklı serbest radikal üretimini azaltabilmesi, antioksidan savunma sistemlerini destekleyebilmesi ve redoks dengesini iyileştirebilmesi nedeniyle oksidatif hasara karşı koruyucu etki gösterebilir (Kelly ve O'Neill, 2015; Saisho, 2015).

Metformin aynı zamanda inflamatuvar yanıt üzerinde de düzenleyici etkilere sahip olabilir. Nöroinflamasyon, nörodejeneratif hastalıkların ve eksitotoksik hasarın ilerlemesinde önemli rol oynar. Mikroglial aktivasyon, proinflamatuvar sitokinlerin artışı, nitrik oksit üretimi ve NF- κ B aracılı gen ekspresyonu nöronal hasarı güçlendirebilir (Block vd., 2007). AMPK aktivasyonu, NF- κ B sinyal yolunun baskılanmasına ve inflamatuvar mediatörlerin azalmasına katkı sağlayabilir. Bu nedenle metforminin AMPK aracılı antiinflamatuvar etkileri, santral sinir sisteminde nöronal sağ kalımı destekleyen önemli mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmektedir (Zhou vd., 2001; Salminen vd., 2011).

Metforminin mitokondriyal fonksiyonlar üzerindeki etkisi, nöroproteksiyon açısından çift yönlü olarak ele alınmalıdır. Metformin mitokondriyal kompleks I üzerinde hafif bir baskılayıcı etki gösterebilir; bu etki yüksek doz veya duyarlı hücrel koşullarda metabolik stres yaratabilir. Ancak terapötik düzeylerde bu etkinin hücrel enerji algılama sistemlerini aktive ederek adaptif yanıtları güçlendirdiği düşünülmektedir (Owen vd., 2000). AMPK aktivasyonu, mitokondriyal biyogenez, otofaji ve hücrel stres yanıtlarının düzenlenmesine katkı sağlayabilir. Böylece metformin, mitokondriyal hasarın ilerlemesini sınırlandırarak nöronal hücrelerin stres koşullarına uyumunu artırabilir (Herzig ve Shaw, 2018).

Otofaji, metforminin nöroprotektif etkileri açısından önemli bir diğer mekanizmadır. Otofaji, hasarlı proteinlerin, disfonksiyonel organellerin ve özellikle bozulmuş mitokondrilerin uzaklaştırılmasını sağlayan hücrel kalite kontrol sistemidir. Nörodejeneratif hastalıklarda protein agregatlarının birikimi, mitokondriyal hasar ve hücrel temizleme mekanizmalarının yetersizliği önemli patolojik özelliklerdir (Menzies vd., 2015). Metformin, AMPK aktivasyonu ve mTOR baskılanması üzerinden otofajik aktiviteyi destekleyebilir. Bu durum, hasarlı mitokondrilerin uzaklaştırılması ve proteotoksik stresin azaltılması açısından koruyucu olabilir (Kim vd., 2011).

Metforminin nöroprotektif etkileri, insülin sinyalizasyonu ile de yakından ilişkilidir. Beyinde insülin sinyali; sinaptik plastisite, öğrenme, bellek, nöronal sağ kalım ve metabolik yanıtların düzenlenmesinde rol oynar. İnsülin direnci veya insülin sinyalinin zayıflaması, PI3K/Akt yolunun etkinliğini azaltabilir ve

GSK-3 β aktivitesinin artmasına neden olabilir. GSK-3 β aktivitesindeki artış ise tau fosforilasyonu, apoptoz, inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyonla ilişkilidir (Arnold vd., 2018; Beurel vd., 2015). Metformin, insülin duyarlılığını artırıcı etkileri ve hücre içi sağ kalım yollarını modüle etmesi nedeniyle bu eksenle nöroprotektif katkı sağlayabilir.

Metformin ile GSK-3 β arasındaki ilişki, nörodejeneratif süreçler açısından özellikle önemlidir. GSK-3 β , bazal düzeyde aktif olabilen ve hücre sağ kalımı, apoptoz, inflamasyon, metabolizma ve sinaptik plastisite üzerinde etkili olan bir kinazdır. PI3K/Akt yolu GSK-3 β 'yi Ser9 bölgesinden fosforile ederek inaktive eder. Metforminin Akt sinyali destekleyebildiği veya AMPK aracılığıyla GSK-3 β aktivitesini dolaylı olarak baskılayabildiği bildirilmektedir (Beurel vd., 2015; Zhou vd., 2001). Bu durum, metforminin eksitotoksik ve oksidatif stres koşullarında hücre ölümüne yatkınlığı azaltabileceğini düşündürmektedir.

GSK-3 β 'nin nörodejenerasyondaki rolü, özellikle Alzheimer hastalığı bağlamında dikkat çekicidir. GSK-3 β aktivitesinin artması tau hiperfosforilasyonu, beta-amiloid birikimi ve sinaptik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (Hooper vd., 2008; Sayas ve Ávila, 2021). Bu nedenle GSK-3 β aktivitesini sınırlayan yaklaşımlar, nörodejeneratif hastalıklarda potansiyel koruyucu stratejiler arasında değerlendirilmektedir. Metforminin GSK-3 β üzerindeki olası düzenleyici etkileri, bu ilacın nörodejeneratif hastalıklar ve eksitotoksik hasar modellerinde araştırılmasının temel gerekçelerinden biridir.

Metforminin glutamat eksitotoksitesi üzerindeki olası etkileri birkaç mekanizma üzerinden açıklanabilir. İlk olarak, metformin enerji metabolizmasını düzenleyerek iyon pompalarının ve glutamat taşıyıcılarının işlevini dolaylı olarak destekleyebilir. İkinci olarak, oksidatif stres ve inflamasyonun baskılanması, glutamat aracılı hasarın ilerlemesini sınırlayabilir. Üçüncü olarak, AMPK aktivasyonu ve GSK-3 β modülasyonu hücrel sağ kalım sinyallerini güçlendirebilir. Dördüncü olarak, mitokondriyal fonksiyonların korunması ve otofajik temizliğin desteklenmesi, kalsiyum yüklenmesi sonrası gelişen hücrel hasarı azaltabilir (Kelly ve O'Neill, 2015; Salminen vd., 2011; Kim vd., 2011; Zhou vd., 2001).

Bununla birlikte metforminin santral sinir sistemi üzerindeki etkileri her koşulda tek yönlü ve tamamen koruyucu olarak değerlendirilmemelidir. Etki; doz, uygulama süresi, hücre tipi, metabolik durum, yaş, hastalık modeli, mitokondriyal kapasite ve enerji rezervleri gibi birçok faktöre bağlı olarak değişebilir (Rotermund vd., 2018). Özellikle metforminin kompleks I üzerindeki etkisi, bazı koşullarda adaptif AMPK aktivasyonu sağlarken, aşırı metabolik yük altında hücrel enerji stresini artırabilir. Bu nedenle metforminin nöroprotektif

potansiyeli yorumlanırken deneysel modelin özellikleri ve uygulama koşulları dikkate alınmalıdır.

Metformin, çinko ve GSK-3 β ilişkisi de bu çerçevede önem taşır. Çinko, fizyolojik düzeylerde insülin sinyalini destekleyebilen, Akt aktivasyonunu artırabilen ve GSK-3 β aktivitesini baskılayabilen bir eser element olarak değerlendirilmektedir (Haase ve Maret, 2005; Ilouz vd., 2002). Metforminin insülin duyarlılığı ve GSK-3 β modülasyonu üzerindeki etkileri ile çinkonun benzer eksende yer alan düzenleyici rolleri, bu iki faktör arasında işlevsel bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle çinko homeostazının bozulduğu koşullarda metforminin nöroprotektif etkilerinin değişebileceği varsayımı, eksitotoksik hasar modelleri açısından dikkate değerdir.

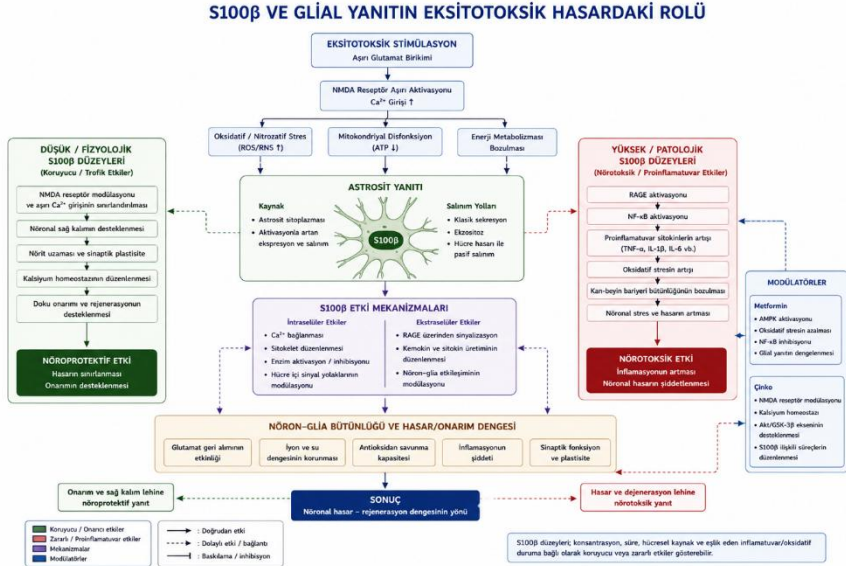
Sonuç olarak metformin, klasik antidiyabetik etkilerinin ötesinde, santral sinir sisteminde enerji metabolizması, oksidatif stres, inflamasyon, mitokondriyal fonksiyon, otofaji, insülin sinyali ve GSK-3 β aktivitesi üzerinde etkili olabilecek çok yönlü bir molekül olarak değerlendirilmektedir. Bu özellikleri, metformini glutamat eksitotoksitesitesi ve nörodejeneratif süreçlerde potansiyel bir nöroprotektif ajan hâline getirmektedir. Ancak bu etkinin mekanizması tek bir yolağa indirgenemez; metformin etkileri büyük olasılıkla AMPK aktivasyonu, insülin sinyalinin düzenlenmesi, GSK-3 β modülasyonu, redoks dengesinin korunması ve mitokondriyal stres yanıtlarının iyileştirilmesi gibi birden fazla mekanizmanın etkileşimiyle ortaya çıkmaktadır.

7. Eksitotoksik Hasarda S100 β ve Glial Yanıt

Eksitotoksik nöronal hasar yalnızca nöron içi kalsiyum yüklenmesi, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres ile sınırlı değildir; aynı zamanda nöron-glia etkileşimini de belirgin biçimde etkileyen çok hücreli bir süreçtir. Astrositler, sinaptik glutamatın geri alımı, iyon dengesinin korunması, enerji metabolizmasının desteklenmesi, antioksidan savunmanın düzenlenmesi ve kan-beyin bariyeri bütünlüğünün sürdürülmesi açısından merkezi rol oynar. Bu nedenle glutamat eksitotoksitesitesi ve nörodejeneratif süreçler değerlendirilirken astrositik yanıtın da dikkate alınması gerekir.

S100 β , başlıca astrositlerde bulunan, kalsiyum bağlayıcı özellikte bir S100 protein ailesi üyesidir. Santral sinir sisteminde astrositler dışında bazı glial hücrelerde de eksprese edilebilir. S100 β 'nin etkileri konsantrasyona ve hücresel bağlama göre değişiklik gösterir. Fizyolojik veya düşük düzeylerde S100 β ; nöronal sağ kalım, nörit uzaması, sinaptik plastisite, kalsiyum homeostazı ve doku onarımı ile ilişkilendirilebilir. Buna karşılık yüksek düzeylerde S100 β , glial aktivasyon, nöroinflamasyon, kan-beyin bariyeri hasarı ve nöronal stresin göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Donato, 2003; Donato vd., 2009).

S100β'nin çift yönlü biyolojik etkisi, onu nörodejeneratif süreçlerde dikkat çekici bir belirteç hâline getirir. Düşük düzeylerde trofik veya onarıcı etkiler gösterebilen S100β, aşırı salındığında reseptör aracılı inflamatuvar yolları aktive edebilir. Özellikle ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (Receptor for Advanced Glycation End Products; RAGE) ile etkileşimi, NF-κB aktivasyonu, proinflamatuvar sitokin üretimi ve oksidatif stres artışı ile ilişkilendirilmiştir (Donato vd., 2009; Bianchi vd., 2010). Bu nedenle S100β, yalnızca pasif bir hasar belirteci değil, bazı koşullarda nöroinflamatuvar sürecin aktif bir düzenleyicisi olarak da değerlendirilebilir (Şekil 5).



Şekil 5. Eksitotoksik hasarda S100β aracılı glial yanıt: S100β, astrositik yanıtın önemli belirteçlerinden biridir ve etkileri konsantrasyona bağlı olarak değişebilir. Fizyolojik düzeylerde nöronal sağ kalım, sinaptik plastisite ve doku onarımını destekleyebilirken; yüksek düzeylerde RAGE/NF-κB aktivasyonu, nöroinflamasyon, oksidatif stres ve nöronal hasarın artışı ile ilişkilendirilmektedir. Bu çift yönlü etki, S100β'nin eksitotoksik hasarda hasar/onarım dengesini değerlendirmede tamamlayıcı bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Glutamat eksitotoksitesisi sırasında astrositler iki yönlü rol oynar. Bir taraftan EAAT1 ve EAAT2 taşıyıcıları aracılığıyla sinaptik glutamatu uzaklaştırarak aşırı reseptör aktivasyonunu sınırlarlar. Diğer taraftan, uzun süren veya şiddetli eksitotoksik stres koşullarında astrositik fonksiyon bozulabilir ve reaktif astrogliaz gelişebilir. Reaktif astrositler, hasarlı bölgenin sınırlandırılması ve onarım sürecinin desteklenmesi açısından yararlı olabilir; ancak aşırı veya kronik glial aktivasyon inflamasyonu ve nöronal hasarı artırabilir (Sofroniew ve Vinters, 2010; Verkhratsky ve Nedergaard, 2018). S100β bu astrositik yanıtın izlenmesinde kullanılan önemli belirteçlerden biridir.

S100 β düzeylerindeki artış, birçok nörolojik durumda beyin hasarı veya glial aktivasyonla ilişkilendirilmiştir. Travmatik beyin hasarı, serebral iskemi, Alzheimer hastalığı, epileptik nöbetler ve diğer nörodejeneratif süreçlerde S100 β düzeylerinin değişebildiği bildirilmiştir (Donato, 2003; Michetti vd., 2019). Bununla birlikte S100 β yorumlanırken yalnızca artışın varlığı değil, artışın düzeyi, süresi, hücresel kaynağı ve eşlik eden inflamatuvar/oksidatif durum da dikkate alınmalıdır. Çünkü S100 β düşük konsantrasyonlarda onarıcı süreçleri destekleyebilirken, yüksek konsantrasyonlarda nörotoksik ve proinflamatuvar etkiler gösterebilir.

Eksitotoksik hasar modellerinde S100 β , nöronal hasar ile glial yanıt arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde yararlı bir parametre olabilir. Glutamat aracılı aşırı uyarım, NMDA reseptör aktivasyonu, kalsiyum yüklenmesi ve oksidatif stres nöronal bütünlüğü bozarken; astrositler bu hasara hem koruyucu hem de reaktif yanıtlar verebilir. S100 β ekspresyonu veya salınımındaki değişiklikler, bu nöron-glia yanıtının bir yansıması olarak değerlendirilebilir. Bu yönüyle S100 β , nörodejenerasyon ile nörorejenerasyon veya onarım yanıtı arasındaki dengenin izlenmesine katkı sağlayabilir.

S100 β 'nin GSK-3 β , oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili yollarla kesişmesi de önemlidir. Eksitotoksik hasarda artan oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamatuvar yanıtlar hem astrosit fonksiyonlarını hem de S100 β salınımını etkileyebilir. Yüksek S100 β düzeyleri RAGE/NF- κ B ilişkili inflamatuvar aktivasyonu güçlendirirken, bu durum nöronal hücreleri glutamat aracılı hasara daha duyarlı hâle getirebilir (Donato vd., 2009; Bianchi vd., 2010). Dolayısıyla S100 β , eksitotoksik süreçlerin yalnızca sonucunu değil, aynı zamanda glial-inflamatuvar çevrenin biçimlenmesini de yansıtabilir.

Metformin ve çinko gibi nöroprotektif potansiyeli olan düzenleyiciler açısından da S100 β anlamlı bir değerlendirme alanı sunar. Metformin; AMPK aktivasyonu, oksidatif stresin azaltılması, NF- κ B ilişkili inflamasyonun baskılanması ve mitokondriyal fonksiyonların korunması üzerinden glial yanıtı dolaylı olarak etkileyebilir. Çinko ise hem NMDA reseptör modülasyonu hem de hücre içi redoks ve sinyal yolları üzerindeki etkileri nedeniyle astrositik yanıtı ve S100 β ile ilişkili süreçleri etkileyebilecek bir faktör olarak düşünülebilir. Bu nedenle S100 β , metformin-GSK-3 β -çinko ekseninin eksitotoksik hasar üzerindeki etkilerini değerlendirirken nöron-glia bütünlüğünü yansıtan tamamlayıcı bir belirteç olarak ele alınabilir.

Sonuç olarak S100 β , eksitotoksik hasarın değerlendirilmesinde yalnızca astrositik aktivasyonun bir göstergesi değil; aynı zamanda glial yanıt, nöroinflamasyon, hasar sınırlama ve onarım süreçleri arasında yer alan çok yönlü bir moleküldür. Düşük düzeylerde nörotrofik ve onarıcı etkiler gösterebilmesi,

yüksek düzeylerde ise inflamatuvar ve nörotoksik süreçlerle ilişkilendirilmesi, S100 β 'nin bağlama duyarlı bir belirteç olduğunu göstermektedir. Bu nedenle glutamat eksitotoksitesi, GSK-3 β aktivitesi, çinko homeostazı ve metformin etkileri birlikte değerlendirilirken S100 β , nöronal hasar ile astrositik yanıt arasındaki bağlantıyı açıklayan önemli bir ara başlık olarak yer alabilir.

8. Metformin-GSK-3 β -Çinko Ekseni: Eksitotoksiteye Karşı Bütüncül Bir Model

Glutamat eksitotoksitesi, santral sinir sisteminde nöronal hasarın gelişiminde rol alan çok basamaklı bir patofizyolojik süreçtir. Bu süreç, yalnızca glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması ile sınırlı değildir; aynı zamanda kalsiyum yüklenmesi, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif/nitrozatif stres, enerji metabolizması bozukluğu, inflamatuvar yanıt, glial aktivasyon ve hücre içi sağ kalım yollarının bozulması gibi birçok mekanizmanın birlikte ilerlediği dinamik bir ağıdır (Danbolt, 2001; Lau ve Tymianski, 2010; Rossi vd., 2000; Sattler ve Tymianski, 2000). Bu nedenle eksitotoksik hasarın anlaşılmasında tek bir molekül veya tek bir reseptör üzerinden açıklama yapmak yetersiz kalır.

Eksitotoksik sürecin başlangıcında sinaptik veya ekstrasinaptik alanda glutamat birikimi yer alır. Glutamatın AMPA reseptörleri üzerinden hızlı depolarizasyon oluşturmaya, NMDA reseptörlerindeki magnezyum blokajının kalkmasını kolaylaştırır. Bunun sonucunda NMDA reseptörleri üzerinden hücre içine yoğun kalsiyum girişi gerçekleşir. Fizyolojik düzeylerde sinaptik plastisite, öğrenme ve bellek için gerekli olan bu kalsiyum sinyali; aşırı veya uzun süreli olduğunda mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, ATP üretiminde azalma, reaktif oksijen ve azot türlerinde artış, proteaz/fosfolipaz aktivasyonu ve apoptotik hücre ölümü ile sonuçlanabilir (Lau ve Tymianski, 2010; Sattler ve Tymianski, 2000; Traynelis vd., 2010; Nicholls, 2009).

Bu noktada GSK-3 β , eksitotoksite ile nörodejenerasyon arasında önemli bir moleküler bağlantı oluşturur. GSK-3 β ; hücre metabolizması, apoptoz, inflamasyon, mitokondriyal fonksiyon, sinaptik plastisite ve protein fosforilasyonu gibi çok sayıda süreçte etkili olan bir serin/treonin kinazdır (Beurel vd., 2015; Jope ve Johnson, 2004). Bazal koşullarda aktif durumda bulunabilen bu enzim, PI3K/Akt yolu başta olmak üzere çeşitli sinyal mekanizmalarıyla baskılanır. Akt tarafından Ser9 bölgesinden fosforile edilmesi, GSK-3 β aktivitesinin azalmasına ve hücresel sağ kalım sinyallerinin desteklenmesine katkı sağlar (Beurel vd., 2015; Jope ve Johnson, 2004; Manning ve Cantley, 2007).

Artmış GSK-3 β aktivitesi, eksitotoksik hasarı derinleştiren birçok mekanizmayla ilişkilidir. GSK-3 β aktivasyonu apoptotik yolları

güçlendirebilir, mitokondriyal membran bütünlüğünü bozabilir, inflamatuvar sinyal yanıtlarını artırabilir ve sinaptik plastisiteyi olumsuz etkileyebilir (Beurel vd., 2015; Jope ve Johnson, 2004; Grimes ve Jope, 2001). Ayrıca nörodejeneratif hastalıklar açısından bakıldığında tau hiperfosforilasyonu, beta-amiloid metabolizması ve hücre içi stres yanıtları ile ilişkili etkileri nedeniyle GSK-3 β önemli bir patolojik hedef olarak kabul edilmektedir (Hooper vd., 2008; Sayas ve Ávila, 2021).

Çinko, bu modelde hem reseptör düzeyinde hem de hücre içi sinyal düzeyinde etkili olan kritik bir düzenleyicidir. Sinaptik çinko, bazı glutamaterjik nöronların presinaptik veziküllerinde depolanabilir ve nöronal aktivite sırasında glutamat ile birlikte sinaptik aralığa salınabilir. Fizyolojik düzeylerde çinko, özellikle NMDA reseptörleri üzerinde modülatör etki göstererek aşırı kalsiyum girişini sınırlandırabilir (Frederickson vd., 2005; Paoletti vd., 1997; Choi ve Lipton, 1999). Bu yönüyle çinko, glutamat aracılı uyarımın toksik sınırlara ulaşmasını engelleyebilecek doğal bir sinaptik düzenleyici olarak değerlendirilebilir.

Bununla birlikte çinkonun etkisi tek yönlü değildir. Çinko homeostazındaki bozulma, özellikle hücre içi serbest çinko düzeyinin artışı, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresle ilişkili olabilir. Oksidatif koşullarda proteinlere bağlı çinkonun serbestleşmesi, hücre içi çinko dengesini bozabilir. Artan serbest çinko, mitokondriyal membran potansiyelinin bozulmasına, ATP üretiminin azalmasına ve hücre ölüm yollarının aktive olmasına katkı sağlayabilir (Sensi vd., 2009; Shuttleworth ve Weiss, 2011). Bu nedenle çinko, fizyolojik düzeylerde koruyucu; dengesinin bozulduğu durumlarda ise hasarı artırıcı potansiyele sahip çift yönlü bir moleküldür.

Çinkonun GSK-3 β ile ilişkisi, bu çift yönlü etkinin hücre içi sinyal düzeyindeki karşılığını oluşturur. Çinko iyonlarının GSK-3 β aktivitesini baskılayabileceğine dair bulgular, çinkonun yalnızca NMDA reseptör modülasyonu üzerinden değil, aynı zamanda hücresel sağ kalım yolları üzerinden de nöroprotektif etki gösterebileceğini düşündürmektedir (Ilouz vd., 2002). Ayrıca çinko, insülin sinyalizasyonu ve Akt aktivasyonu ile ilişkili mekanizmaları destekleyebilir. Bu durum, çinko homeostazı ile PI3K/Akt/GSK-3 β ekseninde işlevsel bir bağ kurulmasına olanak sağlar (Ilouz vd., 2002; Haase ve Maret, 2005; Jansen vd., 2009).

Metformin, bu bütüncül modelde metabolik düzenleyici ve hücresel stres yanıtı modülatörü olarak öne çıkar. Klasik olarak tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan metformin, hepatik glukoz üretimini azaltması ve insülin duyarlılığını artırması ile bilinir. Ancak metforminin etkileri yalnızca periferik glukoz metabolizması ile sınırlı değildir. AMPK aktivasyonu, oksidatif stresin azaltılması, inflamatuvar yanıtın baskılanması, mitokondriyal fonksiyonların

korunması, otofajinin desteklenmesi ve GSK-3 β aktivitesinin modülasyonu gibi mekanizmalar üzerinden santral sinir sisteminde de koruyucu etkiler gösterebileceği düşünülmektedir (Foretz vd., 2019; Owen vd., 2000; Rotermund vd., 2018; Kelly ve O'Neill, 2015; Barzilai vd., 2016).

Metforminin AMPK aracılı etkileri, eksitotoksik hasarın farklı basamaklarına temas eder. Metformin, mitokondriyal kompleks I üzerine hafif inhibitör etkisiyle AMP/ATP oranını artırabilir ve AMPK aktivasyonunu uyarabilir (Foretz vd., 2019; Owen vd., 2000). AMPK aktivasyonu, enerji homeostazını desteklerken mTOR baskılanması yoluyla otofajiyi artırabilir. Otofaji, hasarlı mitokondrilerin ve bozulmuş proteinlerin uzaklaştırılması açısından önemlidir (Kim vd., 2011; Menzies vd., 2015). AMPK aynı zamanda NF- κ B ilişkili inflamatuvar sinyalleri baskılayabilir ve antioksidan savunmayı destekleyebilir (Kelly ve O'Neill, 2015; Salminen vd., 2011). Bu etkiler birlikte değerlendirildiğinde metformin, eksitotoksik stres altındaki nöronlarda adaptif yanıt kapasitesini artıracak çok yönlü bir ajan olarak değerlendirilebilir.

Metformin-GSK-3 β ilişkisi, modelin en önemli kesişim alanlarından biridir. Metformin, insülin duyarlılığını artırarak PI3K/Akt sinyal yolunu destekleyebilir. Akt aktivasyonunun artması ise GSK-3 β 'nin Ser9 bölgesinden fosforilasyonunu ve inaktivasyonunu kolaylaştırabilir (Beurel vd., 2015; Foretz vd., 2019; Zhou vd., 2001). Ayrıca metforminin AMPK ilişkili mekanizmalar üzerinden GSK-3 β aktivitesini dolaylı olarak baskılaması da mümkündür (Rotermund vd., 2018; Zhou vd., 2001). GSK-3 β aktivitesinin azalması; apoptotik sinyallerin zayıflaması, mitokondriyal fonksiyonların korunması, inflamatuvar yanıtın sınırlanması ve sinaptik plastisitenin desteklenmesi ile ilişkilendirilebilir (Beurel vd., 2015; Jope ve Johnson, 2004; Grimes ve Jope, 2001).

Bu noktada metformin ve çinko, farklı başlangıç noktalarından hareket ederek ortak bir hücre içi hedefte birleşebilir. Çinko, NMDA reseptör modülasyonu yoluyla eksitotoksik kalsiyum yüklenmesini sınırlayabilir ve Akt/GSK-3 β eksenini destekleyebilir (Frederickson vd., 2005; Paoletti vd., 1997; Choi ve Lipton, 1999; Ilouz vd., 2002). Metformin ise AMPK ve insülin sinyali üzerinden enerji metabolizmasını, redoks dengesini ve GSK-3 β aktivitesini düzenleyebilir (Foretz vd., 2019; Owen vd., 2000; Rotermund vd., 2018; Kelly ve O'Neill, 2015; Barzilai vd., 2016; Zhou vd., 2001). Böylece çinko ve metformin, eksitotoksik hasarın hem reseptör düzeyindeki başlangıç basamaklarını hem de hücre içi ölüm/sağ kalım yollarını etkileyebilecek tamamlayıcı düzenleyiciler olarak değerlendirilebilir.

S100 β ve glial yanıt bu modelin bir diğer önemli tamamlayıcı unsurudur. Eksitotoksisite yalnızca nöronal reseptörlerin aşırı aktivasyonu ile sınırlı olmadığı için astrositik yanıtın izlenmesi de önemlidir. Astrositler glutamatın geri

alımını, iyon dengesi, enerji desteği ve antioksidan savunma açısından koruyucu rol oynarken; uzun süreli veya şiddetli stres koşullarında reaktif astrogliaz gelişebilir (Sofroniew ve Vinters, 2010; Verkhatsky ve Nedergaard, 2018). S100β, astrositik yanıtın önemli belirteçlerinden biridir. Düşük düzeylerde trofik ve onarıcı etkilerle ilişkilendirilebilirken, yüksek düzeylerde RAGE/NF-κB ilişkili inflamatuvar yanıt, oksidatif stres ve nöronal hasarın artışı ile bağlantılı olabilir (Donato vd., 2009; Michetti vd., 2019; Rothermundt vd., 2003).

Bu nedenle S100β, metformin-GSK-3β-çinko ekseninin eksitotoksik hasar üzerindeki etkilerini değerlendirirken nöron-glia bütünlüğünü yansıtan tamamlayıcı bir gösterge olarak ele alınabilir. Metformin, AMPK aktivasyonu ve NF-κB baskılanması üzerinden glial inflamatuvar yanıtı azaltabilir (Kelly ve O'Neill, 2015; Salminen vd., 2011). Çinko ise hem NMDA reseptör modülasyonu hem de kalsiyum/redoks dengesi üzerindeki etkileriyle astrositik yanıtı etkileyebilir (Frederickson vd., 2005; Paoletti vd., 1997; Choi ve Lipton, 1999; Sensi vd., 2009; Shuttleworth ve Weiss, 2011). GSK-3β aktivitesinin inflamasyon ve hücre ölüm yollarıyla ilişkisi de dikkate alındığında, S100β bu üçlü eksenin glial düzeydeki yansımaları anlamada anlamlı bir molekül olarak konumlandırılabilir (Beurel vd., 2015; Donato vd., 2009; Michetti vd., 2019; Rothermundt vd., 2003).

Bu bütüncül modelde üç temel koruyucu basamak öne çıkar. Birinci basamak, glutamat reseptör düzeyindeki aşırı uyarımın sınırlandırılmasıdır. Bu basamakta çinko, NMDA reseptör modülasyonu üzerinden kalsiyum girişini etkileyebilir (Frederickson vd., 2005; Paoletti vd., 1997; Choi ve Lipton, 1999). İkinci basamak, hücre içi enerji ve redoks dengesinin korunmasıdır. Bu basamakta metformin, AMPK aktivasyonu, mitokondriyal fonksiyonun desteklenmesi, oksidatif stresin azaltılması ve otofajinin düzenlenmesi yoluyla katkı sağlayabilir (Foretz vd., 2019; Owen vd., 2000; Rothermundt vd., 2018; Kelly ve O'Neill, 2015; Barzilai vd., 2016; Kim vd., 2011; Menzies vd., 2015; Salminen vd., 2011). Üçüncü basamak ise hücre ölüm sinyallerinin baskılanmasıdır. Bu noktada PI3K/Akt/GSK-3β eksenini, metformin ve çinko etkilerinin kesiştiği temel moleküler yollardan biri olarak öne çıkar (Beurel vd., 2015; Ilouz vd., 2002; Haase ve Maret, 2005; Jansen vd., 2009; Zhou vd., 2001).

Bu yaklaşım, eksitotoksik nöronal hasarın tek yönlü bir olay değil, çok bileşenli bir ağ bozukluğu olduğunu gösterir. Glutamat fazlalığı reseptör aktivasyonunu artırırken, enerji yetersizliği glutamat taşıyıcılarının işlevini bozabilir (Danbolt, 2001; Rossi vd., 2000). Oksidatif stres hem mitokondriyi hem çinko homeostazını etkileyebilir (Sattler ve Tymianski, 2000; Sensi vd., 2009; Shuttleworth ve Weiss, 2011). GSK-3β aktivasyonu hücre ölüm sinyallerini güçlendirebilir (Beurel vd., 2015; Jope ve Johnson, 2004). Astrositik yanıtın

bozulması ise glutamat temizlenmesini, inflamasyon düzeyini ve doku onarım kapasitesini değiştirebilir (Sofroniew ve Vinters, 2010; Verkhratsky ve Nedergaard, 2018; Donato vd., 2009; Michetti vd., 2019; Rothermundt vd., 2003). Dolayısıyla metformin, çinko, GSK-3 β ve S100 β birlikte ele alındığında, eksitotoksik hasarın hem nöronal hem de glial bileşenlerini açıklayan daha kapsamlı bir model ortaya çıkar.

Bu modelin nörodejeneratif hastalıklar açısından da değeri vardır. Alzheimer hastalığı, iskemik beyin hasarı, travmatik beyin hasarı ve diğer nörodejeneratif süreçlerde glutamat homeostazı, mitokondriyal fonksiyon, insülin sinyali, oksidatif stres, inflamasyon ve glial yanıt birlikte bozulabilir (Lau ve Tymianski, 2010; Sattler ve Tymianski, 2000; Hooper vd., 2008; Sayas ve Ávila, 2021; Sofroniew ve Vinters, 2010). GSK-3 β 'nin tau fosforilasyonu, beta-amiloid metabolizması, inflamasyon ve apoptozla ilişkisi; metformin ve çinkonun ise bu süreçlerin farklı basamaklarına etki edebilme potansiyeli, söz konusu eksen önemli bir araştırma alanı hâline getirmektedir (Beurel vd., 2015; Hooper vd., 2008; Sayas ve Ávila, 2021; Sensi vd., 2009; Foretz vd., 2019; Rothermundt vd., 2018).

Bununla birlikte bu eksen kesin ve tek yönlü bir mekanizma olarak yorumlanmamalıdır. Metforminin etkileri doz, süre, hücresel enerji durumu ve hastalık modeline göre değişebilir (Barzilai vd., 2016). Çinkonun etkileri konsantrasyona, hücre içi dağılımına ve redoks durumuna bağlı olarak koruyucu veya zararlı yönde olabilir (Sensi vd., 2009; Shuttleworth ve Weiss, 2011). GSK-3 β ise hücre tipi ve sinyal bağlamına göre farklı sonuçlar doğurabilir (Beurel vd., 2015; Jope ve Johnson, 2004). S100 β da düşük düzeylerde onarıcı, yüksek düzeylerde ise proinflamatuvar etkiler gösterebilir (Donato vd., 2009; Michetti vd., 2019; Rothermundt vd., 2003). Bu nedenle metformin-GSK-3 β -çinko-S100 β ilişkisi, doğrusal bir yolak değil, bağlama duyarlı ve çok yönlü bir düzenleyici ağ olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak metformin-GSK-3 β -çinko eksen, glutamat eksitotoksitesitesi ve nörodejeneratif süreçlerin anlaşılmasında bütüncül bir çerçeve sunar. Çinko, NMDA reseptör aktivitesi ve GSK-3 β sinyalizasyonu üzerinde etkili olabilecek bir modülatör olarak; metformin ise AMPK, insülin sinyali, mitokondriyal fonksiyon, redoks dengesi ve inflamatuvar yanıt üzerinden etkili olabilecek çok yönlü bir ajan olarak öne çıkar. S100 β ise bu süreçte astrositik yanıtı ve nöron-glia bütünlüğünü yansıtan tamamlayıcı bir belirteçtir. Bu bileşenlerin ortak değerlendirilmesi, eksitotoksik nöronal hasarın sınırlandırılması ve nöroprotektif stratejilerin geliştirilmesi açısından önemli bir kuramsal model oluşturmaktadır.

9. Sonuç ve Gelecek Perspektifler

Glutamat eksitotoksitesisi, santral sinir sisteminde akut ve kronik nöronal hasarın gelişiminde rol alan temel patofizyolojik mekanizmalardan biridir. Fizyolojik koşullarda sinaptik plastisite, öğrenme ve bellek için gerekli olan glutamaterjik iletim; glutamat homeostazının bozulması, reseptörlerin aşırı uyarılması ve hücre içine kontrolsüz kalsiyum girişi ile patolojik bir sürece dönüşebilir. NMDA ve AMPA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif/nitrozatif stres, enerji metabolizması bozukluğu, inflamasyon ve apoptotik yolların aktivasyonu ile sonuçlanarak nörodejeneratif sürecin ilerlemesine katkıda bulunur (Choi, 1988; Lau ve Tymianski, 2010; Sattler ve Tymianski, 2000; Nicholls, 2009).

Bu süreçte GSK-3 β , hücresel sağ kalım ve ölüm sinyalleri arasında kritik bir düzenleyici olarak öne çıkmaktadır. GSK-3 β aktivitesindeki artış; apoptoz, inflamasyon, mitokondriyal bozulma, tau hiperfosforilasyonu ve sinaptik fonksiyon kaybı gibi nörodejeneratif mekanizmalarla ilişkilidir (Beurel vd., 2015; Hooper vd., 2008; Sayas ve Ávila, 2021). Bu nedenle GSK-3 β 'nin düzenlenmesi, glutamat eksitotoksitesisi ve nörodejeneratif hastalıklar açısından potansiyel bir nöroprotektif hedef olarak değerlendirilebilir.

Çinko, bu patofizyolojik ağda çift yönlü etkiye sahip önemli bir eser elementtir. Fizyolojik düzeylerde NMDA reseptör aktivitesini modüle ederek aşırı kalsiyum girişini sınırlayabilir ve Akt/GSK-3 β eksenini üzerinden hücresel sağ kalımı destekleyebilir. Buna karşılık çinko homeostazının bozulması, özellikle serbest hücre içi çinko düzeylerinin artması, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres üzerinden nöronal hasarı artırılabilir (Frederickson vd., 2005; Sensi vd., 2009; Ilouz vd., 2002). Bu nedenle çinko, eksitotoksik hasarda hem koruyucu hem de hasarı artırıcı etkiler gösterebilen bağlama duyarlı bir düzenleyici olarak ele alınmalıdır.

Metformin ise klasik antidiyabetik etkilerinin ötesinde, santral sinir sistemi üzerinde çok yönlü koruyucu potansiyele sahip bir molekül olarak dikkat çekmektedir. AMPK aktivasyonu, insülin duyarlılığının artırılması, oksidatif stresin azaltılması, NF- κ B ilişkili inflamatuvar yanıtın baskılanması, otofajinin desteklenmesi, mitokondriyal fonksiyonların korunması ve GSK-3 β aktivitesinin modülasyonu metforminin olası nöroprotektif etkileri arasında yer almaktadır (Foretz vd., 2019; Rotermund vd., 2018; Kelly ve O'Neill, 2015; Kim vd., 2011). Bu mekanizmalar, metforminin eksitotoksik hasarın farklı basamaklarına aynı anda etki edebilecek çok yönlü bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.

S100 β ve glial yanıtın değerlendirilmesi, eksitotoksik hasarın yalnızca nöronal değil, aynı zamanda nöron-glia bütünlüğünü ilgilendiren bir süreç olduğunu

göstermektedir. Astrositler glutamat geri alımı, iyon dengesi, enerji desteği ve antioksidan savunma açısından koruyucu rol oynarken; şiddetli veya uzun süreli stres koşullarında reaktif astroglıyoz ve proinflatuvar yanıtlar gelişebilir. S100 β düşük düzeylerde onarıcı ve trofik etkilerle, yüksek düzeylerde ise RAGE/NF- κ B ilişkili inflamasyon ve nöronal hasarla ilişkilendirilmektedir (Donato vd., 2009; Michetti vd., 2019; Sofroniew ve Vinters, 2010). Bu nedenle S100 β , eksitotoksik süreçlerde hasar/onarım dengesini ve glial yanıtı yansıtan tamamlayıcı bir belirteç olarak değerlendirilebilir.

Bu bölümde ele alınan mekanizmalar birlikte değerlendirildiğinde, metformin-GSK-3 β -çinko-S100 β eksenı glutamat eksitotoksitesini açıklamak için bütüncül bir model sunmaktadır. Bu modelde çinko, NMDA reseptör modülasyonu ve GSK-3 β baskılanması üzerinden; metformin ise AMPK, insülin sinyali, redoks dengesi, mitokondriyal fonksiyon ve inflamatuvar yanıt üzerinden koruyucu etki potansiyeli taşır. S100 β ise bu süreçlerin glial yanıt ve nöron-glia bütünlüğü açısından değerlendirilmesine katkı sağlar. Böylece eksitotoksik hasar yalnızca reseptör aşırı aktivasyonu olarak değil; metabolik, oksidatif, inflamatuvar ve glial bileşenleri olan çok faktörlü bir süreç olarak ele alınabilir.

Gelecekte yapılacak çalışmaların, bu eksenı tek bir moleküler yoldan ziyade bir ağ modeli olarak incelemesi önemlidir. Metforminin nöroprotektif etkilerinin hangi doz, süre ve patolojik koşullarda ortaya çıktığı; çinko düzeylerinin bu etkileri nasıl değiştirdiği; GSK-3 β aktivitesinin nöronal ve glial hücrelerde hangi yönde düzenlendiği ve S100 β yanıtının hasar/onarım dengesini nasıl yansıttığı daha ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Özellikle eksitotoksikite modellerinde nöronal hasar belirteçlerinin, glial aktivasyon göstergelerinin, oksidatif stres parametrelerinin ve hücre içi sinyal yollarının birlikte değerlendirilmesi, metformin ve çinko temelli nöroprotektif yaklaşımların daha doğru yorumlanmasını sağlayabilir.

Sonuç olarak glutamat eksitotoksitesini, nörodejeneratif süreçlerde merkezi bir patofizyolojik mekanizma olarak kabul edilmektedir. GSK-3 β aktivitesi, çinko homeostazı, metformin aracılı metabolik düzenleme ve S100 β ile temsil edilen glial yanıt bu sürecin farklı ama birbiriyle ilişkili bileşenleridir. Bu bileşenlerin ortak değerlendirilmesi, eksitotoksik nöronal hasarın anlaşılması ve yeni nöroprotektif stratejilerin geliştirilmesi açısından değerli bir kuramsal çerçeve sunmaktadır. Ancak bu ilişkiler bağlama duyarlı olduğundan, elde edilen bulguların hücre tipi, hastalık modeli, uygulama süresi, doz ve metabolik durum gibi değişkenler dikkate alınarak yorumlanması gereklidir.

Referanslar

- Aizenman, E., Loring, R. H., Reynolds, I. J., & Rosenberg, P. A. (2020). The redox biology of excitotoxic processes: The NMDA receptor, TOPA quinone, and the oxidative liberation of intracellular zinc. *Frontiers in Neuroscience*, *14*, 778. doi:10.3389/fnins.2020.00778
- Anderson, C. M., & Swanson, R. A. (2000). Astrocyte glutamate transport: Review of properties, regulation, and physiological functions. *Glia*, *32*(1), 1–14. doi:10.1002/1098-1136(200010)32:1<1::AID-GLIA10>3.0.CO;2-W
- Arnold, S. E., Arvanitakis, Z., Macauley-Rambach, S. L., Koenig, A. M., Wang, H. Y., Ahima, R. S., . . . Nathan, D. M. (2018). Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: Concepts and conundrums. *Nature Reviews Neurology*, *14*(3), 168–181. doi:10.1038/nrneurol.2017.185
- Bak, L. K., Schousboe, A., & Waagepetersen, H. S. (2006). The glutamate/GABA-glutamine cycle: Aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *Journal of Neurochemistry*, *98*(3), 641–653. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.03913.x
- Barzilai, N., Crandall, J. P., Kritchevsky, S. B., & Espeland, M. A. (2016). Metformin as a tool to target aging. *Cell Metabolism*, *23*(6), 1060–1065. doi:10.1016/j.cmet.2016.05.011
- Beurel, E., Grieco, S. F., & Jope, R. S. (2015). Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): Regulation, actions, and diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, *148*, 114–131. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.11.016
- Bianchi, R., Adami, C., Giambanco, I., & Donato, R. (2010). S100B/RAGE-dependent activation of microglia via NF- κ B and AP-1: Co-regulation of COX-2 expression by S100B, IL-1 β and TNF- α . *Neurobiology of Aging*, *31*(4), 665–677. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.017
- Block, M. L., Zecca, L., & Hong, J. S. (2007). Microglia-mediated neurotoxicity: Uncovering the molecular mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(1), 57–69. doi:10.1038/nrn2038
- Brosnan, J. T. (2000). Glutamate, at the interface between amino acid and carbohydrate metabolism. *The Journal of Nutrition*, *130*(4 Suppl.), 988S–990S. doi:10.1093/jn/130.4.988S
- Butterworth, R. F. (2002). Pathophysiology of hepatic encephalopathy: A new look at ammonia. *Metabolic Brain Disease*, *17*(4), 221–227. doi:10.1023/A:1021989230535
- Carling, D. (2017). AMPK signalling in health and disease. *Current Opinion in Cell Biology*, *45*, 31–37. doi:10.1016/j.ceb.2017.01.005
- Choi, D. W. (1988). Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*, *1*(8), 623–634. doi:10.1016/0896-6273(88)90162-6

- Choi, Y. B., & Lipton, S. A. (1999). Identification and mechanism of action of two histidine residues underlying high-affinity Zn²⁺ inhibition of the NMDA receptor. *Neuron*, 23(1), 171–180. doi:10.1016/S0896-6273(00)80763-1
- Cull-Candy, S., Brickley, S., & Farrant, M. (2001). NMDA receptor subunits: Diversity, development and disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(3), 327–335. doi:10.1016/S0959-4388(00)00215-4
- Danbolt, N. C. (2001). Glutamate uptake. *Progress in Neurobiology*, 65(1), 1–105. doi:10.1016/S0301-0082(00)00067-8
- de la Monte, S. M. (2014). Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: Mini-review. *European Neuropsychopharmacology*, 24(12), 1954–1960. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.06.008
- Dingledine, R., Borges, K., Bowie, D., & Traynelis, S. F. (1999). The glutamate receptor ion channels. *Pharmacological Reviews*, 51(1), 7–61.
- Donato, R. (2003). Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microscopy Research and Technique*, 60(6), 540–551. doi:10.1002/jemt.10296
- Donato, R., Sorci, G., Riuzzi, F., Arcuri, C., Bianchi, R., Brozzi, F., . . . Giambanco, I. (2009). S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1793(6), 1008–1022. doi:10.1016/j.bbamcr.2008.11.009
- Duarte, A. I., Moreira, P. I., & Oliveira, C. R. (2012). Insulin in central nervous system: More than just a peripheral hormone. *Journal of Aging Research*, 2012, 384017. doi:10.1155/2012/384017
- El Mestikawy, S., Wallén-Mackenzie, Å., Fortin, G. M., Descarries, L., & Trudeau, L. E. (2011). From glutamate co-release to vesicular synergy: Vesicular glutamate transporters. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(4), 204–216. doi:10.1038/nrn2969
- Fonnum, F. (1984). Glutamate: A neurotransmitter in mammalian brain. *Journal of Neurochemistry*, 42(1), 1–11. doi:10.1111/j.1471-4159.1984.tb09689.x
- Foretz, M., Guigas, B., & Viollet, B. (2019). Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(10), 569–589. doi:10.1038/s41574-019-0242-2
- Frame, S., & Cohen, P. (2001). GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery. *Biochemical Journal*, 359(Pt 1), 1–16. doi:10.1042/0264-6021:3590001
- Frederickson, C. J., Koh, J. Y., & Bush, A. I. (2005). The neurobiology of zinc in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 449–462. doi:10.1038/nrn1671

- Freneau, R. T., Jr., Voglmaier, S., Seal, R. P., & Edwards, R. H. (2004). VGLUTs define subsets of excitatory neurons and suggest novel roles for glutamate. *Trends in Neurosciences*, 27(2), 98–103. doi:10.1016/j.tins.2003.11.005
- Grimes, C. A., & Jope, R. S. (2001). The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3 β in cellular signaling. *Progress in Neurobiology*, 65(4), 391–426. doi:10.1016/S0301-0082(01)00012-9
- Haase, H., & Maret, W. (2005). Protein tyrosine phosphatases as targets of the combined insulinomimetic effects of zinc and oxidants. *Biometals*, 18(4), 333–338. doi:10.1007/s10534-005-3707-9
- Hardie, D. G. (2015). AMPK: Positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis. *Current Opinion in Cell Biology*, 33, 1–7. doi:10.1016/j.ceb.2014.09.004
- Hardingham, G. E., & Bading, H. (2010). Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: Implications for neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(10), 682–696. doi:10.1038/nrn2911
- Hardingham, G. E., Fukunaga, Y., & Bading, H. (2002). Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nature Neuroscience*, 5(5), 405–414. doi:10.1038/nn835
- Häussinger, D., & Schliess, F. (2008). Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut*, 57(8), 1156–1165. doi:10.1136/gut.2007.122176
- Heizmann, C. W. (1999). Ca²⁺-binding S100 proteins in the central nervous system. *Neurochemical Research*, 24(9), 1097–1100. doi:10.1023/A:1020700117665
- Henley, J. M., & Wilkinson, K. A. (2016). Synaptic AMPA receptor composition in development, plasticity and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(6), 337–350. doi:10.1038/nrn.2016.37
- Hertz, L. (2013). The glutamate-glutamine (GABA) cycle: Importance of late postnatal development and potential reciprocal interactions between biosynthesis and degradation. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 59. doi:10.3389/fendo.2013.00059
- Herzig, S., & Shaw, R. J. (2018). AMPK: Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19(2), 121–135. doi:10.1038/nrm.2017.95
- Hooper, C., Killick, R., & Lovestone, S. (2008). The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 104(6), 1433–1439. doi:10.1111/j.1471-4159.2007.05194.x
- Ilouz, R., Kaidanovich, O., Gurwitz, D., & Eldar-Finkelman, H. (2002). Inhibition of glycogen synthase kinase-3 β by bivalent zinc ions: Insight into the insulin-

- mimetic action of zinc. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 295(1), 102–106. doi:10.1016/S0006-291X(02)00636-8
- Isaac, J. T. R., Ashby, M. C., & McBain, C. J. (2007). The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron*, 54(6), 859–871. doi:10.1016/j.neuron.2007.06.001
- Jansen, J., Karges, W., & Rink, L. (2009). Zinc and diabetes—clinical links and molecular mechanisms. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 20(6), 399–417. doi:10.1016/j.jnutbio.2009.01.009
- Jewett, B. E., & Thapa, B. (2022). Physiology, NMDA receptor. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Jiang, T., Yu, J. T., Zhu, X. C., Wang, H. F., Tan, M. S., Cao, L., . . . Tan, L. (2014). Acute metformin preconditioning confers neuroprotection against focal cerebral ischaemia by pre-activation of AMPK-dependent autophagy. *British Journal of Pharmacology*, 171(13), 3146–3157. doi:10.1111/bph.12655
- Jope, R. S., & Johnson, G. V. W. (2004). The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3. *Trends in Biochemical Sciences*, 29(2), 95–102. doi:10.1016/j.tibs.2003.12.004
- Kalia, L. V., Kalia, S. K., & Salter, M. W. (2008). NMDA receptors in clinical neurology: Excitatory times ahead. *The Lancet Neurology*, 7(8), 742–755. doi:10.1016/S1474-4422(08)70165-0
- Kelly, B., & O'Neill, L. A. J. (2015). Metformin: A clearer view of its anti-inflammatory effects. *Cell Metabolism*, 22(6), 1099–1100. doi:10.1016/j.cmet.2015.11.012
- Kim, J., Kundu, M., Viollet, B., & Guan, K. L. (2011). AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nature Cell Biology*, 13(2), 132–141. doi:10.1038/ncb2152
- Krall, R., Gale, J. R., Ross, M. M., Tzounopoulos, T., & Aizenman, E. (2022). Intracellular zinc signaling influences NMDA receptor function by enhancing the interaction of ZnT1 with GluN2A. *Neuroscience Letters*, 790, 136896. doi:10.1016/j.neulet.2022.13689
- Lau, A., & Tymianski, M. (2010). Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 460(2), 525–542. doi:10.1007/s00424-010-0809-1
- Lerma, J., & Marques, J. M. (2013). Kainate receptors in health and disease. *Neuron*, 80(2), 292–311. doi:10.1016/j.neuron.2013.09.045
- Low, C. M., Zheng, F., Lyuboslavsky, P., & Traynelis, S. F. (2000). Molecular determinants of coordinated proton and zinc inhibition of N-methyl-D-aspartate NR1/NR2A receptors. *Proceedings of the National Academy of*

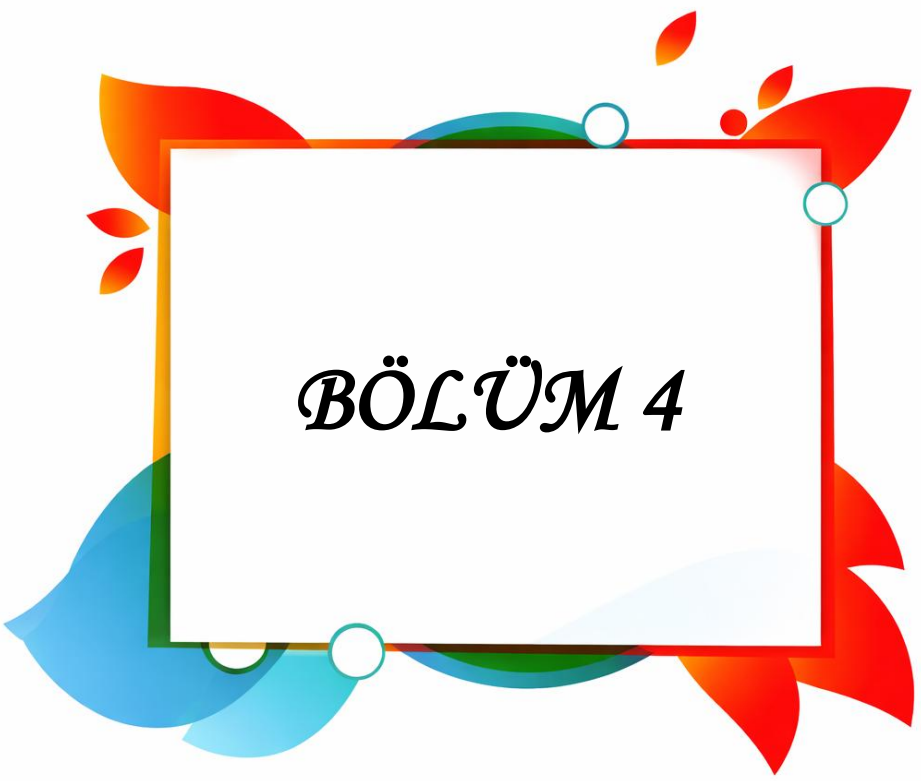
Sciences of the United States of America, 97(20), 11062–11067.
doi:10.1073/pnas.18030749

- Lucas, J. J., Hernández, F., Gómez-Ramos, P., Morán, M. A., Hen, R., & Avila, J. (2001). Decreased nuclear β -catenin, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration in GSK-3 β conditional transgenic mice. *The EMBO Journal*, 20(1–2), 27–39. doi:10.1093/emboj/20.1.27
- Magdaleno Roman, J. Y., & Chapa González, C. (2024). Glutamate and excitotoxicity in central nervous system disorders: Ionotropic glutamate receptors as a target for neuroprotection. *Neuroprotection*, 2(2), 137–150. doi:10.1002/nep3.46
- Manning, B. D., & Cantley, L. C. (2007). AKT/PKB signaling: Navigating downstream. *Cell*, 129(7), 1261–1274. doi:10.1016/j.cell.2007.06.009
- Meldrum, B. S. (2000). Glutamate as a neurotransmitter in the brain: Review of physiology and pathology. *The Journal of Nutrition*, 130(4 Suppl.), 1007S–1015S. doi:10.1093/jn/130.4.1007S
- Menzies, F. M., Fleming, A., & Rubinsztein, D. C. (2015). Compromised autophagy and neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(6), 345–357. doi:10.1038/nrn3961
- Michetti, F., D'Ambrosi, N., Toesca, A., Puglisi, M. A., Serrano, A., Marchese, E., . . . Cozzolino, V. (2019). The S100B story: From biomarker to active factor in neural injury. *Journal of Neurochemistry*, 148(2), 168–187. doi:10.1111/jnc.14574
- Nicholls, D. G. (2009). Mitochondrial calcium function and dysfunction in the central nervous system. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*, 1787(11), 1416–1424. doi:10.1016/j.bbabo.2009.03.010
- Nicoletti, F., Bockaert, J., Collingridge, G. L., Conn, P. J., Ferraguti, F., Schoepp, D. D., . . . Pin, J. P. (2011). Metabotropic glutamate receptors: From the workbench to the bedside. *Neuropharmacology*, 60(7–8), 1017–1041. doi:10.1016/j.neuropharm.2010.10.022
- Niswender, C. M., & Conn, P. J. (2010). Metabotropic glutamate receptors: Physiology, pharmacology, and disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 50, 295–322. doi:10.1146/annurev.pharmtox.011008.145533
- Owen, M. R., Doran, E., & Halestrap, A. P. (2000). Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain. *The Biochemical Journal*, 348(Pt 3), 607–614. doi:10.1042/0264-6021:3480607

- Paoletti, P., Ascher, P., & Neyton, J. (1997). High-affinity zinc inhibition of NMDA NR1-NR2A receptors. *The Journal of Neuroscience*, 17(15), 5711–5725. doi:10.1523/JNEUROSCI.17-15-05711.1997
- Paoletti, P., Bellone, C., & Zhou, Q. (2013). NMDA receptor subunit diversity: Impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(6), 383–400. doi:10.1038/nrn3504
- Petroff, O. A. C. (2002). GABA and glutamate in the human brain. *The Neuroscientist*, 8(6), 562–573. doi:10.1177/1073858402238515
- Pin, J. P., & Duvoisin, R. (1995). The metabotropic glutamate receptors: Structure and functions. *Neuropharmacology*, 34(1), 1–26. doi:10.1016/0028-3908(94)00129-G
- Reed, S., Taka, E., Darling-Reed, S., & Soliman, K. F. A. (2025). Neuroprotective effects of metformin through the modulation of neuroinflammation and oxidative stress. *Cells*, 14(14), 1064. doi:10.3390/cells14141064
- Rossi, D. J., Oshima, T., & Attwell, D. (2000). Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. *Nature*, 403(6767), 316–321. doi:10.1038/35002090
- Rothermundt, M., Peters, M., Prehn, J. H. M., & Arolt, V. (2003). S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microscopy Research and Technique*, 60(6), 614–632. doi:10.1002/jemt.10303
- Rotermund, C., Machetanz, G., & Fitzgerald, J. C. (2018). The therapeutic potential of metformin in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 400. doi:10.3389/fendo.2018.00400
- Saisho, Y. (2015). Metformin and inflammation: Its potential beyond glucose-lowering effect. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 15(3), 196–205. doi:10.2174/1871530315666150316124019
- Salminen, A., Hyttinen, J. M. T., & Kaarniranta, K. (2011). AMP-activated protein kinase inhibits NF-κB signaling and inflammation: Impact on healthspan and lifespan. *Journal of Molecular Medicine*, 89(7), 667–676. doi:10.1007/s00109-011-0748-0
- Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799–806. doi:10.1038/414799a
- Sanz-Clemente, A., Nicoll, R. A., & Roche, K. W. (2013). Diversity in NMDA receptor composition: Many regulators, many consequences. *The Neuroscientist*, 19(1), 62–75. doi:10.1177/1073858411435129
- Sattler, R., & Tymianski, M. (2000). Molecular mechanisms of calcium-dependent excitotoxicity. *Journal of Molecular Medicine*, 78(1), 3–13. doi:10.1007/s001090000077

- Sayas, C. L., & Ávila, J. (2021). GSK-3 and tau: A key duet in Alzheimer's disease. *Cells*, 10(4), 721. doi:10.3390/cells10040721
- Sensi, S. L., Paoletti, P., Bush, A. I., & Sekler, I. (2009). Zinc in the physiology and pathology of the CNS. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(11), 780–791. doi:10.1038/nrn2734
- Sheldon, A. L., & Robinson, M. B. (2007). The role of glutamate transporters in neurodegenerative diseases and potential opportunities for intervention. *Neurochemistry International*, 51(6–7), 333–355. doi:10.1016/j.neuint.2007.03.012
- Shuttleworth, C. W., & Weiss, J. H. (2011). Zinc: New clues to diverse roles in brain ischemia. *Trends in Pharmacological Sciences*, 32(8), 480–486. doi:10.1016/j.tips.2011.04.001
- Sies, H. (2015). Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*, 4, 180–183. doi:10.1016/j.redox.2015.01.002
- Sofroniew, M. V., & Vinters, H. V. (2010). Astrocytes: Biology and pathology. *Acta Neuropathologica*, 119(1), 7–35. doi:10.1007/s00401-009-0619-8
- Takeda, A. (2011). Insight into glutamate excitotoxicity from synaptic zinc signaling. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2011, 491597. doi:10.4061/2011/491597
- Talbot, K., Wang, H. Y., Kazi, H., Han, L. Y., Bakshi, K. P., Stucky, A., . . . Arnold, S. E. (2012). Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(4), 1316–1338. doi:10.1172/JCI59903
- Traynelis, S. F., Wollmuth, L. P., McBain, C. J., Menniti, F. S., Vance, K. M., Ogden, K. K., . . . Dingledine, R. (2010). Glutamate receptor ion channels: Structure, regulation, and function. *Pharmacological Reviews*, 62(3), 405–496. doi:10.1124/pr.109.002451
- Vandenberg, R. J., & Ryan, R. M. (2013). Mechanisms of glutamate transport. *Physiological Reviews*, 93(4), 1621–1657. doi:10.1152/physrev.00007.2013
- Verkhratsky, A., & Nedergaard, M. (2018). Physiology of astroglia. *Physiological Reviews*, 98(1), 239–389. doi:10.1152/physrev.00042.2016
- Yu, H., Xiong, M., & Zhang, Z. (2023). The role of glycogen synthase kinase 3 beta in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 16, 1209703. doi:10.3389/fnmol.2023.1209703
- Zerangue, N., & Kavanaugh, M. P. (1996). Flux coupling in a neuronal glutamate transporter. *Nature*, 383(6601), 634–637. doi:10.1038/383634a0

Zhou, G., Myers, R., Li, Y., Chen, Y., Shen, X., Fenyk-Melody, J., . . . Moller, D. E. (2001). Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *The Journal of Clinical Investigation*, 108(8), 1167–1174. doi:10.1172/JCI13505

A decorative frame surrounding the title. It features stylized leaves in red, orange, and blue, along with small white circles at the corners of the frame.

BÖLÜM 4

A Contemporary Perspective on Rehabilitation for Breast Cancer-Related Lymphedema

Sevil Ceyhan Doğan¹

INTRODUCTION

Advances in breast cancer treatment have significantly improved survival rates thanks to early diagnosis, surgical techniques and systemic therapies. Consequently, treatment-related late-stage morbidities have become a more visible and significant component of modern oncological care (Turna, 2020; León-Díaz & Medina-Otero, 2025). Lymphedema is one of the most common complications of breast cancer treatment and represents a significant problem due to its chronic course, functional outcomes and psychosocial burden (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Hansen et al., 2025).

Lymphedema is a chronic condition that begins with the accumulation of protein-rich fluid in the interstitial space due to a reduction in the lymphatic system's capacity to transport lymphatic fluid, and which may progress over time to involve inflammation, adipogenesis and fibrosis (Turna, 2020; Hansen et al., 2025). For this reason, defining lymphedema merely as 'arm swelling' is insufficient. The current approach evaluates the condition in terms of its impact on symptom burden, tissue changes, mobility limitations and quality of life (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; García-Chico et al., 2026).

The most significant development in this field in recent years has been the emphasis on the concepts of early diagnosis and early treatment. Prospective surveillance, bioimpedance-based monitoring, early rehabilitation programmes and structured exercise approaches have significantly transformed clinical practice (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Plinsinga et al., 2026). In addition, remote monitoring models, the integration of surgery and rehabilitation, and the search for new biological treatments are ongoing (Demirci & Şanal, 2025).

Anatomy and Physiology of the Lymphatic System

The lymphatic system is a specialised circulatory network comprising lymph capillaries, precollectors, collectors, lymph nodes, trunks and ducts. The primary functions of this system are the return of interstitial fluid and macromolecules to

¹ Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-1570-8848

the circulation, the maintenance of immune regulation and the preservation of tissue homeostasis (Turna, 2020). Lymphatic flow is not solely driven by vascular wall contractility; the skeletal muscle pump, joint movements, diaphragmatic respiration and pressure changes also significantly support this flow (Turna, 2020; Pirincci et al., 2026). This physiological basis explains why exercise is biologically important in the rehabilitation of breast cancer-related lymphedema (BCRL) (García-Chico et al., 2026; Pirincci et al., 2026).

The upper extremity, breast and axillary regions are closely interconnected lymphatically. Consequently, axillary lymph node dissection, sentinel lymph node biopsy and radiotherapy can disrupt the integrity of lymphatic flow (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Hansen et al., 2025). This structural damage caused by surgery and radiotherapy may initially be subclinical; however, over time, a clinical lymphedema condition may develop due to interstitial protein accumulation, inflammatory cell infiltration and a fibrotic response (Hansen et al., 2025).

Definition of Lymphedema

Lymphedema is a complex condition resulting from the accumulation of protein-rich interstitial fluid in the skin and subcutaneous tissue, caused by the lymphatic system's transport capacity falling below the normal lymphatic load (Turna, 2020). Although fluid overload is more prominent in the early stages, inflammation, increased adipose tissue, and fibrotic hardening may develop in later stages (Turna, 2020; Hansen et al., 2025). Therefore, advanced-stage lymphedema should be considered not merely as fluid overload requiring decongestion, but as a chronic pathology characterised by changes in tissue composition (Turna, 2020; León-Díaz & Medina-Otero, 2025).

Epidemiology and Etiology

The prevalence of BCRL varies depending on the diagnostic method used, the duration of follow-up, the extent of surgery, and patient characteristics. Recent reviews indicate that the incidence can range from approximately 3% to 65%, and that this wide range is associated with numerous clinical variables, primarily axillary surgery and radiotherapy (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Aguilera-Eguía et al., 2025). More comprehensive exercise-focused meta-analytic data suggest that clinically significant lymphedema may develop in approximately one in five breast cancer patients (García-Chico et al., 2026).

The strongest risk factors include axillary lymph node dissection, regional radiotherapy, a high body mass index, and recurrent infections (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Hansen et al., 2025). Although sentinel lymph node biopsy carries a lower risk than axillary dissection, it does not completely eliminate the risk (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Hansen et al., 2025). Furthermore, obesity not only creates a mechanical load but also establishes a biological

environment that exacerbates chronic inflammation and lymphatic dysfunction (León-Díaz & Medina-Otero, 2025).

The aetiology cannot be explained by mechanical damage alone. Current data suggest that, in addition to structural lymphatic loss, the inflammatory response, tissue repair capacity and individual lymphatic reserve also play a role in the development of lymphedema (Hansen et al., 2025). Consequently, the same clinical presentation does not develop in every patient receiving the same oncological treatment. In clinical practice, this situation demonstrates that individualised surveillance and rehabilitation planning are more important than a 'one-size-fits-all' approach (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Plinsinga et al., 2026).

Clinical Findings

BCRL often begins symptomatically before any visible increase in volume. Patients may describe a sensation of heaviness, fullness, tightness, stiffness, mild pain and rapid fatigue in the affected limb (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Aguilera-Eguía et al., 2025). Consequently, an approach relying solely on circumference measurements may prove inadequate in the early stages. Particularly in the subclinical stage, symptoms reported by the patient are of great importance for clinical assessment (León-Díaz & Medina-Otero, 2025).

In advanced stages, perimetric or volumetric enlargement, pitting oedema, skin thickening, tissue stiffness and fibrosis become more pronounced (Turna, 2020; León-Díaz & Medina-Otero, 2025). In severe cases, restricted shoulder movement, reduced use of the upper extremity and recurrent cellulitis attacks may be observed (Hansen et al., 2025). As the tissue composition shifts from a fluid-predominant phase to a fibro-adipose phase, the goals of conservative treatment also change, and not only volume reduction but also functional management and control of complications become important (Turna, 2020; Hansen et al., 2025).

The functional consequences of lymphedema are clinically significant. Reduced joint range of motion in the shoulder girdle, scapulothoracic rhythm disturbance, decreased grip strength, and upper limb disability are common issues (García-Chico et al., 2026; Pirincci et al., 2026). Recent exercise-focused reviews indicate that loss of muscle strength and functional capacity are among the key components of the lymphedema burden (García-Chico et al., 2026; Pirincci et al., 2026).

Psychosocial impact should not be overlooked. Changes in body image, the perception of chronic illness, fear of using the arm, and social withdrawal can significantly reduce quality of life (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; García-Chico et al., 2026). Therefore, assessment should be based not only on volume differences but also on symptom severity, functionality, and the level of participation in daily life (León-Díaz & Medina-Otero, 2025).

Diagnostic Methods and Classifications

The diagnosis of BCRL requires the interpretation of the clinical history and physical examination in conjunction with objective measurements. Perimeter measurements and volume calculations have long been the primary methods used (Turna, 2020; León-Díaz & Medina-Otero, 2025). However, these methods may be limited, particularly in detecting small and early changes. Consequently, the current approach supports the use of serial measurements and more sensitive technological assessment tools (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; García-Chico et al., 2026).

Bioimpedance spectroscopy has come to the fore in recent years due to its ability to detect increases in extracellular fluid at an early stage (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; García-Chico et al., 2026). When used in conjunction with relative arm volume changes, it can facilitate diagnosis and early treatment in the subclinical stage (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Plinsinga et al., 2026). The fundamental rationale of this approach is to identify minor deviations and initiate treatment before established and fibrotic lymphedema develops (León-Díaz & Medina-Otero, 2025).

Imaging methods provide diagnostic value in selected patients. Ultrasound, perimetry, three-dimensional scanning, the water displacement method, and, in advanced cases, magnetic resonance imaging or lymphoscintigraphy techniques can provide additional information regarding tissue structure and lymphatic flow (Turna, 2020; Ciamarra et al., 2025). The assessment of functional lymphatic pathways and tissue composition is particularly important in patients where surgical planning is being considered (Ciamarra et al., 2025).

In classification, clinical staging systems ranging from the latent/subclinical stage to the advanced fibrotic stage are used, and the most up-to-date classification is the International Society of Lymphology (ISL) lymphedema staging system (Turna, 2020; León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Executive Committee, 2016). However, in current clinical practice, staging alone is insufficient. Symptom burden, tissue stiffness, functional impairment and reduced quality of life must also be incorporated into treatment planning (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; García-Chico et al., 2026).

Current Treatment Approaches

The aim of rehabilitation for BCRL is not only to reduce swelling but also to manage symptoms, preserve or improve function, prevent complications such as infection, improve quality of life, and strengthen the patient's long-term self-management skills (Turna, 2020; León-Díaz & Medina-Otero, 2025). Consequently, the modern approach emphasises multidisciplinary treatment programmes tailored to the stage of the disease, tissue characteristics, and patient goals (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Ciamarra et al., 2025). The standard

treatment for BCRL is complete decongestive therapy (CDT) (Gilchrist et al., 2024).

Risk-based surveillance and early intervention

One of the most significant developments in recent years is the prospective surveillance model. In this model, the patient is assessed at baseline prior to surgery and subsequently monitored at regular intervals for symptoms, volume, and, where necessary, bioimpedance (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Plinsinga et al., 2026). The aim is to detect subclinical changes before clinical lymphedema develops and to initiate early intervention. This approach is particularly clinically valuable in high-risk patient groups (León-Díaz & Medina-Otero, 2025).

The preventive effect of early CDT programmes is increasingly supported. Recent meta-analyses examining the effect of exercise on the development of lymphedema demonstrate that structured physical activity has the potential to reduce risk (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Plinsinga et al., 2026). It should therefore be recognised that rehabilitation is a care area that must be maintained not only after lymphedema has developed, but throughout the high-risk period (León-Díaz & Medina-Otero, 2025).

Complex decongestive therapy

CDT continues to form the cornerstone of the conservative approach. This treatment comprises manual lymphatic drainage, compression, therapeutic (remedial) exercises, skin care and patient education (Turna, 2020; León-Díaz & Medina-Otero, 2025). It consists of two phases: Phase 1 is the intensive and decongestive treatment phase, lasting approximately 3–4 weeks; Phase 2 is the maintenance phase, aimed at sustaining the gains achieved in Phase 1 (Turna, 2020).

Current literature supports the holistic effect of CDT. However, it has been recognised that not every component contributes to the same extent in every patient, and that a standard ‘one-size-fits-all’ approach is not always necessary (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Aguilera-Eguía et al., 2025). Consequently, current practice involves the planning of individualised CDT, taking into account the patient’s tissue characteristics, stage of the condition, and symptom profile (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Ciamarra et al., 2025).

Exercise-based rehabilitation

Exercise is the area where the most significant changes have occurred in BCRL rehabilitation. Whilst it was previously thought that loading the upper extremities could exacerbate lymphedema, current evidence strongly demonstrates that exercise is safe when administered at an appropriate dose and with proper monitoring (García-Chico et al., 2026; Pirincci et al., 2026).

Resistance training, aerobic exercise, aquatic exercises, Pilates and programmes based on scapulothoracic stabilisation have been reported to have positive effects on oedema, function, joint range of motion and quality of life (Pirincci et al., 2026).

The clinical importance of exercise is not limited to its safety alone. Current data indicate that exercise provides significant benefits regarding muscle strength and upper limb disability (García-Chico et al., 2026). Therefore, exercise should now be considered one of the central components of treatment (García-Chico et al., 2026; Pirincci et al., 2026).

Resistance exercises

Resistance exercises are one of the approaches with the strongest level of evidence. In a randomised controlled trial evaluating resistance exercise programmes of varying intensities, it was demonstrated that, following a 12-week programme and a one-year follow-up, the incidence of lymphedema was lower in the exercise groups compared to the control group, and muscle strength was better preserved. This finding suggests that, in appropriately selected patients, resistance exercise may not only be safe but also protective (Fan et al., 2026).

A systematic review and dose-response meta-analysis regarding the dosage of resistance exercise indicates that structured and progressive programmes may have positive effects on the severity of lymphedema and functional outcomes (Wang et al., 2025). In clinical practice, starting with low or moderate loads, progressing gradually according to symptoms and tolerance, and helping the patient overcome fear-avoidance behaviour should be accepted as fundamental principles (Pirincci et al., 2026; Wang et al., 2025).

Compression, bandaging and taping

Compression is a key component of both the intensive treatment phase and maintenance therapy. Compression garments, multi-layer bandages and night-time systems reduce interstitial fluid accumulation and support lymphatic drainage (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Hansen et al., 2025). The response to compression is particularly pronounced in early-stage cases and those with pitting oedema (León-Díaz & Medina-Otero, 2025).

A recent systematic review and meta-analysis of bandaging techniques has not demonstrated a clear and consistent superiority in terms of volume reduction between multi-layered bandaging, kinesio-taping, cohesive bandaging and other types of bandaging (García-Chico et al., 2025). This finding suggests that, rather than seeking the ‘best technique’ in clinical practice, selection should be based on patient tolerance, tissue structure and suitability of use (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; García-Chico et al., 2025).

In a traditional review on taping, it has been reported that taping applications may offer potential complementary benefits not only for lymphedema but also for other post-treatment issues such as seroma, sensory symptoms, joint range of motion, muscle strength and functionality (Kemer & Özgül, 2026). However, in light of the current evidence, taping should not be regarded as a method that replaces primary treatment, but rather as a supportive approach in selected cases (García-Chico et al., 2025; Kemer & Özgül, 2026).

Telerehabilitation and self-management

As lymphedema is a chronic condition, the maintenance and self-management phase is as important as the intensive treatment phase. A study comparing telerehabilitation with a home exercise programme found no significant difference in terms of volume and symptom outcomes; however, it demonstrated that patient satisfaction and adherence to treatment were potentially higher in the telerehabilitation group (Demirci & Şanal, 2025). This finding suggests that telerehabilitation may hold clinical value, particularly in long-term follow-up and in maintaining patient adherence (Demirci & Şanal, 2025).

Self-management training should include the use of compression, safe exercise, symptom monitoring and skin care. The modern approach to rehabilitation views lymphedema not as a short-term intervention administered by the therapist, but as a long-term management process carried out in collaboration with the patient (Turna, 2020; León-Díaz & Medina-Otero, 2025).

Complementary therapies and patient counselling

A significant proportion of patients with lymphedema turn to complementary and alternative methods. A study evaluating 100 patients with BCRL reported that 77% of patients used at least one complementary and alternative medicine method; massage and prayer were the most frequently preferred methods, whilst kinesiotaping, low-level laser therapy and yoga stood out among the methods used on the recommendation of a doctor. The same study demonstrated that a significant proportion of patients did not report the methods they used to their doctor (Yeşil et al., 2024).

This data is clinically significant, as it indicates that patient behaviour is not limited solely to prescribed treatments. Consequently, the rehabilitation team should systematically enquire about complementary practices and guide the patient regarding the potential benefit-risk balance (Yeşil et al., 2024).

Regenerative and surgical approaches

Regenerative approaches, such as mesenchymal stem cell (MSC) therapy, have attracted attention in recent years. A recent review reports that MSC-based therapies have shown promising experimental results regarding lymphangiogenesis, fibrosis control and tissue healing (Han et al., 2025).

However, this field has not yet reached the level of routine clinical practice, and stronger clinical data are required regarding efficacy and safety (Han et al., 2025).

Surgical treatment is considered for selected patients who have not derived sufficient benefit from conservative approaches or who have advanced fibrotic changes. A comprehensive review highlights that, among physiological surgical procedures, lymphatic-venous anastomosis and vascularised lymph node transfer may play a role; in advanced stages, volume-reducing surgery may also be indicated (Ciamarra et al., 2025). However, surgery is not an alternative to rehabilitation but rather an extension that should be considered as an integral part of the overall approach (Hansen et al., 2025; Ciamarra et al., 2025). Optimal results should not be expected unless post-surgical compression, exercise, scar management and long-term follow-up are maintained (Ciamarra et al., 2025).

DISCUSSION

The most significant shift in the rehabilitation of BCRL has been the transition from the old paradigm of avoiding movement to a model of early diagnosis and active management. Current evidence regarding exercise clearly demonstrates that appropriately dosed physical activity is both safe and beneficial (García-Chico et al., 2026; Pirincci et al., 2026). This shift is of immense clinical importance in terms of moving patients away from unnecessary protective behaviours.

However, significant variations still exist in the literature regarding the management of BCRL. Full standardisation has not yet been achieved regarding diagnostic thresholds, measurement methods, compression strategies, bandaging techniques and exercise protocols (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Aguilera-Eguía et al., 2025). Therefore, rather than a single, rigid treatment algorithm, a personalised decision-making process tailored to the patient's profile appears more realistic (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Ciamarra et al., 2025).

In light of current data, a few points are clear. Early surveillance is valuable, compression is the cornerstone of conservative treatment, and exercise is no longer an approach to be avoided but one that should be carefully prescribed (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Pirincci et al., 2026). Surgical and regenerative treatments are promising; however, they do not replace rehabilitation but should be considered alongside it (Ciamarra et al., 2025; Han et al., 2025). The key determinants of long-term success are patient education, self-management and adherence to treatment (Turna, 2020; Demirci & Şanal, 2025).

CONCLUSION

BCRL is one of the most significant chronic rehabilitation challenges in the post-breast cancer period. The condition should be defined not only by an increase in volume but also by symptom burden, loss of function, risk of infection

and impaired quality of life (Turna, 2020; León-Díaz & Medina-Otero, 2025). Therefore, assessment and treatment require a multidimensional approach (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; García-Chico et al., 2026).

Current literature indicates that risk-based surveillance, early intervention, compression, structured exercise and self-management training form the cornerstones of treatment (León-Díaz & Medina-Otero, 2025; Pirincci et al., 2026). In particular, progressive resistance exercise should now be regarded not as something to be avoided, but as a fundamental component of rehabilitation that requires careful titration (Fan et al., 2026; Wang et al., 2025). Surgery, telerehabilitation and regenerative approaches, meanwhile, can play a complementary role in suitable patient groups (Demirci & Şanal, 2025; Ciamarra et al., 2025; Han et al., 2025).

In conclusion, the most effective approach in BCRL rehabilitation is a patient-centred, evidence-based, stage-sensitive, multidisciplinary and long-term care model. In the future, more precise diagnostic tools, better standardised exercise and compression protocols, and robust studies on the integration of surgery and rehabilitation will further advance this field (García-Chico et al., 2026; Ciamarra et al., 2025).

REFERENCES

- Aguilera-Eguía RA, Serón P, Gutiérrez-Arias R, et al. Which physical therapy intervention is most effective in reducing secondary lymphedema associated with breast cancer? A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14:6762. doi:10.3390/jcm14196762
- Ciamarra P, de Sire A, Aksoyler D, et al. Surgical treatment, rehabilitative approaches and functioning assessment for patients affected by BCRL: A comprehensive review. *Medicina*. 2025;61(8):1327. doi:10.3390/medicina61081327
- Demirci M, Şanal C. Evaluation of the treatment process with a home exercise programme and telerehabilitation in patients with BCRL: A case-control study. *Lymphatic Research and Biology*. 2025;23(3):169–177. doi:10.1089/lrb.2024.0038
- Executive Committee. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2016;49:170–184.
- Fan Y-J, Xu H-Q, Li H, et al. Effects of resistance training at different intensities on preventing BCRL: A 1-year randomised controlled trial. *Clinical Breast Cancer*. 2026;26(1):204–212. doi:10.1016/j.clbc.2025.07.012
- García-Chico C, López-Ortiz S, Lorenzo-Crespo C, et al. Wrapping up the evidence: Bandaging in BCRL—a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer*. 2025;32:654–675. doi:10.1007/s12282-025-01693-8
- García-Chico C, López-Ortiz S, Pinto-Fraga J, et al. Physical exercise and BCRL: An umbrella review, systematic review and meta-analysis. *Disability and Rehabilitation*. 2026;48(2):259–275. doi:10.1080/09638288.2025.2536722
- Gilchrist L, Levenhagen K, Davies CC, et al. Effectiveness of complete decongestive therapy for upper extremity BCRL: a review of systematic reviews. *Medical Oncology*. 2024;41(11):297. doi:10.1007/s12032-024-02421-6
- Han S, Cai J, Zhang Y, et al. Mesenchymal stem cell therapy for breast cancer-related secondary lymphedema (Review). *Molecular and Clinical Oncology*. 2025;23:73. doi:10.3892/mco.2025.2868
- Hansen FCG, Lilja C, Thomsen JB, et al. Treatment of lymphedema following breast cancer. *Ugeskrift for Læger*. 2025;187:V12240905. doi:10.61409/V12240905
- Kemer AÖ, Özgül S. Taping for lymphedema and other symptoms associated with breast cancer treatments: A narrative review. *Journal of TOGU Health Sciences*. 2026;6(1):393–408.
- León-Díaz R, Medina-Otero A. Prevention and treatment of postmastectomy lymphedema: A physiotherapy perspective. *Current Oncology*. 2025;32:555. doi:10.3390/curroncol32100555

- Pirincci CS, Gercek H, Cihan E, et al. From mobility to management: A scoping review on exercise in BCRL. *Clinical Breast Cancer*. 2026;26(1):114–130. doi:10.1016/j.clbc.2025.11.011
- Plinsinga ML, Baker B, Spence RR, et al. A systematic review and meta-analysis evaluating the effect of exercise on the development of cancer-related lymphedema. *JNCI Cancer Spectrum*. 2026;10(2):pkag013. doi:10.1093/jncics/pkag013
- Turna İF. A current perspective on the diagnosis and treatment of lymphedema. *Acıbadem University Journal of Health Sciences*. 2020;11(1):14–22. doi:10.31067/0.2020.238
- Wang L, Liu Y, Zhang W, et al. Effects of resistance training on breast cancer-related arm lymphedema: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*. 2025;33:395. doi:10.1007/s00520-025-09448-z
- Yeşil H, Eyigör S, Eyvaz N, et al. The use of complementary and alternative medicine in patients with lymphedema. *Kocatepe Medical Journal*. 2024;25:111–116.