

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA AKADEMİK TARTIŞMALAR

Editör: Doç.Dr. Şahin KARABULUT

yaz
yayınları

Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Tartışmalar

Editör

Doç.Dr. şahin KARABULUT

yaz
yayınları

2026

**Sağlık Bilimleri Alanında Akademik
Tartışmalar**

Editör: Doç.Dr. şahin KARABULUT

© YAZ Yayınları

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

E_ISBN 978-625-8996-97-5

Haziran 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

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

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

- Karpal Tünel Sendromunda Hidrodiseksiyon
Tedavisi.....1**
Duygu ÖZTÜRK, Halis Harun ÖZTÜRK
- Plantar Fasiitte Ultrasonun Tanıda Yeri.....10**
Duygu ÖZTÜRK, Halis Harun ÖZTÜRK
- Anne ve Yenidoğan Sağlığında Üretken Yapay Zekâ
Uygulamaları: Büyük Dil Modelleri ve Sohbet
Botlarının Ebelik Bakımındaki Yeri.....14**
Seda GÜRAY, Özlem NALDÖKEN
- Kadın Sağlığında Dijitalleşmenin İki Yüzü: Dijital
Sağlık Fırsatları ve Dijital Bağımlılık Riskleri32**
Seda GÜRAY, Özlem NALDÖKEN
- Evde Basınç Yarası Bakımında İnfomal Bakım
Vericilerin Yükü ve Tedaviyi Bırakma Davranışı.....44**
Ertuğrul SARI, Abdullah USTA
- İnfomal Bakım Vericilerin Psikolojik İyilik Halleri ve
Bakım -İyilik İlişkisi53**
Ertuğrul SARI, Abdullah USTA
- Swimming, the Vestibular System and Brain
Adaptation66**
Halit KOL, Cemile AVCI AKAN
- İneklerde Foliküler Gelişimin Nöroendokrin,
Metabolik, İntrafoliküler Kontrolü ve Klinik
Değerlendirmesi.....76**
Şifanur AYDIN, Vefa TOHUMCU

Diyabetik Retinopati.....101
Safa Merve İÇER

**Restless Legs Syndrome: Beyond Dopamine – Emerging
Vascular, Metabolic and Neuroinflammatory
Mechanisms129**
Aslı AKSOY GÜNDOĞDU

**Egzersiz Metabolizması ve Sporcuda Beslenme
Stratejileri: Metabolik Adaptasyonlardan Epigenetik
Düzenlemelere.....157**
Birsen SARICI, Arzu ALTINTIĞ

**Anesthetic Management in Surgery for Intracranial
Masses/Brain Tumors.....188**
Muhammed Nezh KOÇ

**Ruminant Rasyonlarında Yem Katkı Maddesi Olarak
Guanidinoasetik Asitin Kullanımının Verim
Performansı Üzerine Etkisi209**
Nesrican KODAN, Mehmet IRMAK

**Pilonidal Sinüs Hastalığı: Güncel Tanı ve Tedavi
Yaklaşımları231**
Ramazan Serdar ARSLAN

Tinnitus ve Bilişsel Fonksiyonlar.....245
Emine Ayça ÖDEMİŞLİOĞLU AYDIN

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

KARPAL TÜNEL SENDROMUNDA HİDRODİSEKSİYON TEDAVİSİ

Duygu ZTRK¹

Halis Harun ZTRK²

1. GİRİş

Karpal tünel sendromu (KTS), median sinirin el bileği seviyesinde mekanik ve iskemik stres altında kalması sonucu gelişen en sık görülen tuzak nöropatidir. Epidemiyolojik çalışmalar KTS'nin özellikle orta yaş kadınlarda, diyabet, obezite ve hipotiroidi gibi sistemik hastalıklarla ilişkili olarak daha yüksek prevalans gösterdiğini ortaya koymaktadır (Padua ve ark., 2016).

Son yıllarda minimal invaziv girişimsel tedavilere olan ilginin artmasıyla birlikte, ultrason rehberliğinde uygulanan hidrodiseksiyon (HD), KTS tedavisinde dikkat çeken yenilikçi yaklaşımlardan biri haline gelmiştir. Hidrodiseksiyonun temel amacı yalnızca semptom kontrolü değil, aynı zamanda median sinirin biyomekanik ve fizyolojik fonksiyonlarının yeniden kazandırılmasıdır. Bu yönüyle klasik enjeksiyon tedavilerinden ayrılmaktadır.

¹ Uzman Doktoru, Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, ORCID: 0000-0003-2934-6235.

² Dr. Öğr. Üyesi, Kırklareli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji A.B.D., ORCID: 0000-0002-7966-9238.

2. KARPAL TÜNEL SENDROMU: ANATOMİ VE PATOFİZYOLOJİ

2.1. Karpal Tünel Anatomisi

Karpal tünel, dorsalinde karpal kemikler, volar yüzünde fleksr retinakulum tarafından sınırlanan rijit bir fibroosseöz kanaldır. İçinden geçen yapılar:

Median sinir

Flexor digitorum superficialis (4 tendon)

Flexor digitorum profundus (4 tendon)

Flexor pollicis longus

Bu dar anatomik yapı, basınç artışına karşı oldukça hassastır.

2.2. Basınç Dinamikleri ve Sinir Mekaniki

Normal karpal tünel basıncı 2–10 mmHg arasında değişirken, KTS'de bu değer 30 mmHg'nin üzerine çıkabilmektedir. Bileğin fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri sırasında basınç daha da artar. Bu durum:

Endonöral dem

Venöz konjesyon

Aksonal transport bozukluğu

gibi süreçlere yol açar (Klauser ve ark., 2009).

2.3. Sinir Mobilitesi ve Adezyon

Median sinir normalde fleksr tendonlarla birlikte kayma hareketi yapar. Ancak kronik inflamasyon ve fibrozis sonucu sinir çevresinde adezyonlar gelişir. Bu durum sinir mobilitesini azaltarak semptomların kalıcı hale gelmesine neden olur. Hidrodiseksiyonun temel hedeflerinden biri bu adezyonları ortadan kaldırmaktır.

3. HİDRODİSEKSİYONUN TEORİK TEMELLERİ

3.1. Mekanik Dekompresyon

Hidrodiseksiyon, sinir ile çevre dokular arasında sıvı verilerek fiziksel ayrılma sağlar. Bu mekanik etki:

Sinir üzerindeki basıyı azaltır

Sinir kayma hareketini restore eder

Mikrosirkülasyonu iyileştirir

(Lam ve ark., 2020).

3.2. Nörofizyolojik Etkiler

Araştırmalar hidrodiseksiyon sonrası:

Sinir iletim hızında artış

Distal latanslarda azalma

Sinir kesit alanında küçülme

olduğunu göstermektedir (Lee ve ark., 2024).

3.3. Dekstrozun Biyokimyasal Etkileri

%5 dekstroz (D5W) hidrodiseksiyonda en sık kullanılan ajanlardan biridir. Olası mekanizmalar:

TRPV1 reseptörlerinin inhibisyonu

Nörojenik inflamasyonun azaltılması

Sinir membran stabilizasyonu

(Buntragulpoontawee & Chang, 2021).

4. HİDRODİSEKSİYON TEKNİKLERİ

4.1. Ultrason Kullanımı

Ultrason rehberliği sayesinde:

Median sinirin kesit alanı ölçülebilir

Fleksör retinakulum ve tendonlar görüntülenebilir

İğne pozisyonu gerçek zamanlı takip edilir

Bu durum işlem güvenliğini artırır.

4.2. Teknik Yaklaşımlar

4.2.1. Ulnar Yaklaşım

En sık tercih edilen yöntemdir. Ulnar arterden uzak olması avantaj sağlar.

4.2.2. Radial Yaklaşım

Bazı anatomik varyasyonlarda tercih edilir ancak vasküler yapılara yakınlık nedeniyle dikkat gerektirir.

4.2.3. Longitudinal Teknik

Sinirin uzun ekseni boyunca ilerlenir ve geniş alanlı hidrodiseksiyon sağlanır.

4.3. Enjeksiyon Volümü

Çalışmalar enjeksiyon volümünün klinik sonuçları etkileyebileceğini göstermektedir. Özellikle 4–10 mL arası D5W kullanımının optimal olduğu bildirilmiştir (Lin ve ark., 2020).

5. ENJEKSİYON AJANLARI VE KARŐILAŐTIRMALAR

5.1. Dekstroz

En gcl kanıt düzeyine sahip ajan

Uzun dönem etkinlik avantajı

5.2. Kortikosteroid

Hızlı semptomatik rahatlama

Ancak tekrarlayan enjeksiyonlarda yan etkiler

5.3. Salin

Mekanik etki sağlar

Biyokimyasal katkısı sınırlıdır

5.4. PRP

Rejeneratif potansiyel

Ancak maliyet ve standartizasyon sorunları

6. KLİNİK ÇALIŞMALAR VE KANIT DÜZEYİ

Son yıllarda yapılan sistematik derleme ve meta-analizler hidrodiseksiyonun etkinliğini desteklemektedir.

Lee ve ark. (2024) tarafından yapılan aę meta-analizinde, D5W ile yapılan hidrodiseksiyonun ağrı ve fonksiyonel skorlar açısından en etkili yöntemlerden biri olduğu gösterilmiştir.

Neo ve ark. (2022) sistematik derlemesinde hidrodiseksiyonun özellikle hafif-orta KTS'de anlamlı klinik iyileşme sağladığını bildirmiştir.

Randomize kontrollü alıŐmalar:

Ağrı skorlarında anlamlı azalma

Boston CTS skorlarında iyileşme
Elektrofizyolojik düzelme
göstermektedir (Lin ve ark., 2020; Wang ve ark., 2021).

7. ÖZEL HASTA GRUPLARI

7.1. Diyabetik Hastalar

Kortikosteroid kullanımının sınırlı olduğu bu grupta hidrodiseksiyon avantaj sağlar.

7.2. Gebelik

Minimal sistemik etki nedeniyle güvenli alternatif olabilir.

7.3. Cerrahi Sonrası Rekürrens

Hidrodiseksiyon adezyon çözümede etkili olabilir.

8. CERRAHİ İLE KARŐILAŐTIRMA

Son çalışmalar hidrodiseksiyonun bazı hasta gruplarında cerrahiye alternatif olabileceğini göstermektedir. Özellikle:

Hafif-orta KTS

Cerrahi istemeyen hastalar

için uygun bir seçenek olabilir (Fouda ve ark., 2025).

9. KOMPLİKASYONLAR VE GÜVENLİK

Hidrodiseksiyon düşük komplikasyon oranına sahiptir:

Geçici parestezi

Hafif ağrı

Nadir enfeksiyon

Ultrason rehberliği komplikasyonları minimize eder.

10. GELECEK PERSPEKTİFLER

Gelecekteki araştırmalar:

Optimal enjeksiyon protokolleri

Uzun dönem sonuçlar

Kombine tedavi yaklaşımları

üzerine odaklanmalıdır.

11. SONUÇ

Hidrodiseksiyon, karpal tünel sendromunun tedavisinde patofizyolojiye yönelik, güvenli ve etkili bir yöntemdir. Özellikle ultrason rehberliğinde uygulandığında yüksek başarı oranları sunmaktadır. Mevcut kanıtlar, hidrodiseksiyonun konservatif tedavi ile cerrahi arasında önemli bir köprü oluşturduğunu göstermektedir.

KAYNAKÇA

- Buntragulpoontawee, M., & Chang, K. V. (2021). Effectiveness of injectates. *Frontiers in Pharmacology*.
- Chang, K. V., et al. (2020). Comparative effectiveness of injections. *Archives of PM&R*.
- Klauser, A. S., et al. (2009). Ultrasound assessment of CTS. *Radiology*.
- Lam, K. H. S., et al. (2020). Ultrasound-guided nerve hydrodissection for pain management. *Journal of Pain Research*.
- Lee, K. W., Park, J. M., Yoon, S. Y., & Kim, M. S. (2024). Ultrasound-guided nerve hydrodissection for carpal tunnel syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Yonsei Medical Journal*. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11790405/>
- Lin, M. T., et al. (2020). Volume matters in perineural injection. *Frontiers in Pharmacology*.
- Mathieu, T., et al. (2022). Ultrasound-guided hydrodissection technique. *Journal of Ultrasound*.
- Neo, E. J. R., Shan, N. T., & Tay, S. S. (2022). Hydrodissection for carpal tunnel syndrome: A systematic review. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*.
- Padua, L., et al. (2016). Carpal tunnel syndrome. *Lancet Neurology*.
- Sveva, V., Fari, G., Fai, A., et al. (2024). Safety and efficacy of ultrasound-guided hydrodissection. *Journal of Personalized Medicine*. <https://www.mdpi.com/2075-4426/14/2/154>

Wang, J. C., et al. (2021). Hydrodissection randomized trial.
Frontiers in Medicine.

PLANTAR FASIİTTE ULTRASONUN TANIDA YERİ

Duygu ÖZTÜRK¹

Halis Harun ÖZTÜRK²

1. GİRİŞ

Plantar fasiit, erişkin popülasyonda en sık görülen topuk ağrısı nedenlerinden biridir ve özellikle uzun süre ayakta kalan bireylerde, sporcularda ve obezite varlığında daha sık izlenmektedir. Hastalık, plantar fasyanın kalkaneal yapışma yerinde gelişen dejeneratif ve inflamatuvar değişikliklerle karakterizedir. Klinik olarak hastalar sabah ilk adım ağrısı, uzun süreli istirahat sonrası ağrı ve medial kalkaneal hassasiyet ile başvurmaktadır. Plantar fasiitin tanısında anamnez ve fizik muayene temel olmakla birlikte görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanı ve hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır.

Görüntüleme yöntemleri arasında direkt grafi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi kullanılmaktadır. Son yıllarda ultrasonografi; kolay ulaşılabilir olması, düşük maliyet, iyonizan radyasyon içermemesi ve dinamik değerlendirme imkânı sağlaması nedeniyle plantar fasiit değerlendirmesinde ön plana çıkmıştır.

¹ Uzman Doktor, Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, ORCID: 0000-0003-2934-6235.

² Dr. Öğr. Üyesi, Kırklareli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji A.B.D., ORCID: 0000-0002-7966-9238.

2. PLANTAR FASIİTİN KLİNİK VE PATOFİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

2.1. Plantar Fasyanın Anatomisi

Plantar fasya, kalkaneusun medial tüberkülünden başlayarak proksimal falankslara uzanan yoğun fibröz bağ dokusundan oluşmaktadır. Temel görevi longitudinal arkın stabilizasyonunu sağlamak ve yürüyüş sırasında yük dağılımına katkıda bulunmaktır.

2.2. Plantar Fasiitin Patogenezi

Plantar fasiit uzun yıllar inflamatuvar bir süreç olarak değerlendirilmiş olsa da güncel çalışmalar hastalığın esas olarak dejeneratif değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Tekrarlayan mikrotravmalar sonucunda kollajen liflerde bozulma, fibroblast proliferasyonu ve anjiofibroblastik hiperplazi gelişmektedir.

3. PLANTAR FASIİTTE ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME

3.1. Ultrasonografi Tekniği

Ultrasonografi plantar fasiit değerlendirmesinde yüksek frekanslı lineer prob ile uygulanmaktadır. İnceleme genellikle hasta pron pozisyonda iken ve ayak bileği nötral pozisyonda değerlendirilerek yapılmaktadır.

3.2. Ultrasonografik Bulgular

Plantar fasiitte en sık saptanan ultrasonografik bulgu plantar fasya kalınlığında artıştır. Literatürde plantar fasya kalınlığının 4 mm üzerinde olması plantar fasiit lehine değerlendirilmektedir. Bunun yanında plantar fasyada hipoeoik görünüm, fibriller yapıda bozulma ve perifasyal ödem görülebilmektedir.

4. ULTRASONOGRAFİNİN DİĞER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİYLE KARŐILAŐTIRILMASI

4.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Karőılaőtırma

Manyetik rezonans görüntüleme plantar fasiit tanısında yüksek duyarlılığa sahip olmakla birlikte maliyetinin yüksek olması ve erişilebilirlik sorunları nedeniyle ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmemektedir.

4.2. Direkt Grafi ile Karőılaőtırma

Direkt grafiler plantar fasiitte sınırlı tanısal değere sahiptir. Ultrasonografi ise yumuşak doku değişikliklerini doğrudan değerlendirebilmesi nedeniyle plantar fasiit tanısında daha yüksek duyarlılık göstermektedir.

5. SONUÇ

Ultrasonografi, plantar fasiit tanısında güvenilir, hızlı, ekonomik ve noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Teknolojik gelişmeler ve elastografi gibi yeni yöntemlerin kullanımının artmasıyla birlikte ultrasonografinin plantar fasiit değerlendirmesindeki rolünün daha da güçleneceği öngörülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Acevedo JI, Beskin JL. Complications of plantar fascia rupture associated with corticosteroid injection. *Foot Ankle Int.* 1998;19(2):91-97.
2. Cardinal E, Chhem RK, Beauregard CG, Aubin B, Pelletier M. Plantar fasciitis: sonographic evaluation. *Radiology.* 1996;201(1):257-259.
3. Kane D, Greaney T, Shanahan M, et al. The role of ultrasonography in the diagnosis and management of idiopathic plantar fasciitis. *Rheumatology.* 2001;40(9):1002-1008.

ANNE VE YENİDOğAN SAğLIğINDA ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ UYGULAMALARI: BÜYÜK DİL MODELLERİ VE SOHBET BOTLARININ EBELİK BAKIMINDAKİ YERİ

Seda GÜRÂY¹

Özlem NALDÖKEN²

1. GİRİş

Gebelik ve doğum sonu dönem, kadın yaşamının biyolojik, psikolojik ve sosyal açıdan en hassas süreçlerinden biridir. Bu dönemde meydana gelen fizyolojik değişimler, kadınların sağlık bilgi ve danışmanlık gereksinimlerini artırmakta; aynı zamanda sürekli ve güvenilir sağlık desteğine duyulan ihtiyacı da beraberinde getirmektedir (Martin et al., 2022). Geleneksel sağlık hizmetleri gebelik izlemlerinin yürütülmesinde temel rol üstlenmekle birlikte, kısa muayene süreleri, sağlık profesyoneli yetersizliği, coğrafi erişim sorunları ve bakımın sürekliliğinde yaşanan güçlükler nedeniyle tüm gereksinimlerin karşılanması her zaman mümkün olamamaktadır (Rasoli et al., 2026).

Yapay zekâ teknolojilerindeki gelişmeler, sağlık hizmetlerinin dijital dönüşümünü hızlandırmıştır. Özellikle büyük dil modelleri olarak adlandırılan sistemler, doğal dil işleme yetenekleri sayesinde kullanıcılarla insan benzeri iletişim

¹ Arş. Gör. Dr., Tarsus Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, ORCID: 0000-0002-3001-5639.

² Dr. Öğr. Üyesi, Cumhuriyet Üniversitesi, Hafik Kamer Örneğ Meslek Yüksekokulu, Çocuk Bakımı ve Gençlik Hizmetleri Bölümü, Çocuk Gelişimi Pr., ORCID: 0009-0005-2704-8391.

kurabilmekte ve karmaşık sağlık bilgilerini daha erişilebilir biçimde sunabilmektedir (Atkinson-Abutridy, 2024; Dave et al., 2023). Bu sistemlerin en yaygın örneklerinden biri olan GPT tabanlı modeller, geniş veri kümeleri üzerinde eğitilmiş üretken yapay zekâ teknolojilerini kullanarak kullanıcıların sorularına bağlamsal yanıtlar üretebilmektedir (Wang et al., 2023).

Sağlık alanında kullanılan yapay zekâ destekli sohbet botları; bilgi sağlama, semptom değerlendirme, davranış değişikliği desteği sunma, bakım uyumunu artırma ve ruh sağlığını destekleme gibi çeşitli amaçlarla geliştirilmektedir (Aggarwal et al., 2023). Maternal sağlık alanında ise bu sistemler gebelik risklerinin erken belirlenmesi, gebelikte görülen komplikasyonlar hakkında eğitim verilmesi, emzirme danışmanlığı sağlanması, doğum sonu ruh sağlığının desteklenmesi ve yenidoğan bakımına ilişkin bilgi verilmesi gibi çok sayıda işlev üstlenmektedir (Lin et al., 2024; Rasoli et al., 2026).

Ebeler, gebelik öncesi dönemden başlayarak doğum ve doğum sonu sürece kadar kadınlara bütüncül bakım sunan temel sağlık profesyonelleridir. Dijital sağlık uygulamalarının yaygınlaşmasıyla birlikte ebelerin yapay zekâ teknolojilerini tanınması, bu sistemlerin avantaj ve sınırlılıklarını değerlendirebilmesi ve kadınların güvenilir bilgiye erişimini destekleyebilmesi önem kazanmıştır. Bu derlemede anne ve yenidoğan sağlığında büyük dil modelleri ve yapay zekâ destekli sohbet botlarının kullanım alanları güncel literatür ışığında incelenmiş, bu teknolojilerin ebelik uygulamalarına olası katkıları ve sınırlılıkları değerlendirilmiştir.

2. BÜYÜK DİL MODELLERİ VE YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ SOHBET BOTLARI

Büyük dil modelleri, çok büyük veri kümeleri üzerinde eğitilen ve doğal dil işleme teknikleri aracılığıyla kullanıcılarla etkileşim kurabilen yapay zekâ sistemleridir (Atkinson-Abutridy, 2024). GPT tabanlı modeller bağlama uygun yanıtlar oluşturabilmekte, karmaşık bilgileri özetleyebilmekte ve kullanıcıların bilgi gereksinimlerine hızlı yanıt verebilmektedir (Dave et al., 2023; Wang et al., 2023).

Sohbet botları genel olarak üç farklı yapıda değerlendirilebilir. Birinci grup, önceden tanımlanmış kurallara dayanan kural tabanlı sistemlerdir. Bu sistemler belirli senaryolar doğrultusunda yanıt üretir ve klinik açıdan daha öngörülebilir mesajlar sunabilir. İkinci grup, makine öğrenmesi ve doğal dil işleme tekniklerini kullanan sistemlerdir. Üçüncü grup ise büyük dil modelleriyle çalışan üretken yapay zekâ tabanlı sistemlerdir. Son yıllarda geliştirilen birçok uygulama, bu yaklaşımları birleştiren hibrit modellerden oluşmaktadır (Jain et al., 2025; Rasoli et al., 2026).

Maternal sağlık alanında geliştirilen sohbet botları farklı teknolojik altyapılar kullanmaktadır. Dr. Joy sistemi sağlık profesyonelleri tarafından oluşturulan kapsamlı soru-cevap veri tabanına dayanırken, Juno adlı sistem davranış değişikliği müdahalelerini desteklemek amacıyla yapılandırılmış protokoller kullanmıştır (Chung et al., 2021; Mancinelli et al., 2024). Moment for Parents uygulaması ise gebelik ve doğum sonu dönemde ruh sağlığını desteklemek amacıyla geliştirilmiştir (McAlister et al., 2025).

Yapay zekâ destekli sohbet botlarının sağlık hizmetlerindeki temel avantajlarından biri kesintisiz erişim sunmalarıdır. Kullanıcılar günün herhangi bir saatinde bilgi alabilmekte, sağlık profesyoneline ulaşamadıkları durumlarda

temel danışmanlık desteğinden yararlanabilmektedir. Ancak sohbet botlarının sunduğu bilgilerin doğruluğu büyük ölçüde eğitim verilerinin kalitesine bağlıdır. Yetersiz veya önyargılı veri kümeleri, yanlış yönlendirmelere ve güvenilirlik sorunlarına neden olabilmektedir. Özellikle üretken yapay zekâ sistemlerinde görülebilen yanlış bilgi üretme riski, sağlık alanında dikkatle ele alınması gereken bir konudur (Wang et al., 2023).

Ebelik uygulamaları açısından bu teknolojiler, kadınlara sunulan eğitimi ve danışmanlığı güçlendirebilecek yardımcı araçlar olarak değerlendirilebilir. Ancak bu sistemler, ebenin klinik değerlendirme, empatik iletişim, etik karar verme ve bireyselleştirilmiş bakım planlama rollerinin yerine geçemez.

3. MATERNAL SAĞLIKTA YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ SOHBET BOTLARININ KULLANIM ALANLARI

3.1. Gebelikte Sağlık Eğitimi ve Bilgilendirme

Gebelik sürecinde kadınların bilgi gereksinimleri önemli ölçüde artmaktadır. Fetal gelişim, beslenme, fiziksel aktivite, doğuma hazırlık, ilaç kullanımı ve gebelik komplikasyonları gibi birçok konuda güvenilir bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır. Yapay zekâ destekli sohbet botları, bu gereksinimlerin karşılanmasında destekleyici araçlar olarak değerlendirilmektedir.

Rasoli et al. (2026) tarafından değerlendirilen çalışmalarda sohbet botlarının temel işlevlerinden birinin sağlık eğitimi olduğu belirtilmiştir. Bu sistemler gebelikte tehlike belirtileri, beslenme önerileri, fiziksel aktivite, stres yönetimi ve doğuma hazırlık gibi konularda kullanıcıların sorularını yanıtlayabilmektedir. Dr. Joy sistemi, kadınların obstetrik ve ruh sağlığına ilişkin sorularına sağlık profesyonelleri tarafından doğrulanmış bilgiler sunmak amacıyla geliştirilmiştir (Chung et

al., 2021). Rahmatulloh et al. (2023) tarafından geliştirilen sohbet botu ise gebelik komplikasyonlarının erken belirtilerinin tanınmasına yardımcı olmayı amaçlamış ve kullanıcı kabulü açısından olumlu sonuçlar bildirmiştir.

Ebelik açısından bu uygulamalar, gebelik eğitimlerinin sürekliliğini destekleyebilir. Ebeler tarafından verilen yüz yüze eğitimin ardından, kadınların ev ortamında güvenilir bilgiye ulaşmasını sağlayan dijital destek mekanizmaları bakımın devamlılığını artırabilir. Bununla birlikte bu tür sistemlerde yer alan bilgilerin ebeler ve ilgili sağlık profesyonelleri tarafından düzenli olarak gözden geçirilmesi gereklidir.

3.2. Gebelik Risklerinin Erken Belirlenmesi

Maternal mortalite ve morbiditenin azaltılmasında erken risk belirleme kritik öneme sahiptir. Preeklampsi, gestasyonel diyabet, hipertansif bozukluklar ve preterm doğum gibi komplikasyonların erken dönemde tanınması anne ve yenidoğan sonuçlarını olumlu yönde etkileyebilir.

Yapay zekâ destekli sistemler, bireysel verileri analiz ederek risk değerlendirmesi yapabilme kapasitesine sahiptir. Lin et al. (2024) yapay zekâ destekli klinik karar destek sistemlerinin gebelik bakımında önemli potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur. Rasoli et al. (2026) ise bazı sistemlerin preeklampsi ve gestasyonel diyabet gibi risklerin belirlenmesinde umut verici sonuçlar bildirdiğini belirtmiştir.

Bu sistemler kullanıcıların semptomlarını değerlendirebilmekte, risk faktörlerini analiz edebilmekte ve gerektiğinde sağlık kuruluşuna başvurmaları yönünde yönlendirmelerde bulunabilmektedir. Ancak bu yönlendirmeler kesin tanı yerine geçmez. Ebelik açısından en güvenli kullanım biçimi, sohbet botlarının risk farkındalığını artıran ve kadını uygun sağlık hizmetine yönlendiren destekleyici araçlar olarak konumlandırılmasıdır.

3.3. Klinik Karar Desteği ve İzlem

Yapay zekâ sistemleri yalnızca bireylere bilgi sunmakla kalmayıp sağlık profesyonellerinin karar verme süreçlerini de destekleyebilmektedir. Gelişmiş algoritmalar büyük miktardaki klinik veriyi analiz ederek olası riskleri belirleyebilmekte ve bakım planlamasına katkı sağlayabilmektedir (Lin et al., 2024).

IoT tabanlı sistemlerle entegre edilen bazı uygulamalar, anne adaylarının vital bulgularını izleyebilmekte ve olağandışı durumlarda uyarılar oluşturabilmektedir. MAMA BOT sistemi, gerçek zamanlı sağlık verilerini kullanarak bireyselleştirilmiş öneriler ve hatırlatmalar sunmayı amaçlayan örneklerden biridir (Vinutha, 2023).

Ebeler açısından bu teknolojiler, antenatal izlemlerde veri temelli farkındalık sağlayabilir. Ancak mevcut kanıtlar, bu sistemlerin bağımsız klinik karar vericiler olarak kullanılmasını desteklememektedir. Yapay zekâ tarafından üretilen sonuçlar mutlaka sağlık profesyonelleri tarafından değerlendirilmelidir.

4. DOĞUM SONRASI DÖNEMDE YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ SOHBET BOTLARININ KULLANIMI

Doğum sonu dönem, annenin fizyolojik iyileşme sürecinin yanı sıra yenidoğan bakımına uyum, emzirmenin sürdürülmesi ve ebeveynlik rollerinin kazanılması açısından kritik bir süreçtir. Bu dönemde ortaya çıkan bilgi gereksinimleri ve bakım ihtiyaçları, sağlık profesyonelleri ile sürekli iletişimin önemini artırmaktadır.

Rasoli et al. (2026) tarafından incelenen çalışmaların önemli bir kısmı doğum sonu döneme odaklanmıştır. Bu çalışmalar, sohbet botlarının yenidoğan bakımı, emzirme, anne

ruh sağlığı ve sağlık hizmetlerine uyum gibi alanlarda destek sağlayabileceğini göstermektedir.

4.1. Doğum Sonrası Bakım Hizmetlerine Katılımın Desteklenmesi

Doğum sonu izlemler anne sağlığının korunması, komplikasyonların erken belirlenmesi ve yenidoğan bakımının değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır. Buna rağmen kadınların önerilen postpartum kontrolleri düzenli olarak gerçekleştirmesinde çeşitli güçlükler yaşanabilmektedir.

Sohbet botları randevu hatırlatmaları, bakım önerileri ve bireyselleştirilmiş bilgilendirme mesajları aracılığıyla kadınların sağlık hizmetlerine katılımını destekleyebilir. Rasoli et al. (2026), sohbet botlarının postpartum bakım sürecinde kullanıcıların bilgiye erişimini ve bakım sürecine katılımını destekleyebileceğini bildirmiştir.

Ebelik açısından bu durum, doğum sonu ev ziyaretleri, telefon izlemleri ve poliklinik kontrolleri arasında kalan boşluğu azaltma potansiyeli taşır. Ancak doğum sonu kanama, enfeksiyon, hipertansif bozukluk belirtileri veya ciddi ruhsal belirtiler gibi durumlarda dijital sistemlerin kadını doğrudan profesyonel sağlık hizmetine yönlendirmesi gerekir.

4.2. Yenidoğan Bakımında Bilgi ve Danışmanlık Desteği

Yenidoğan bakımına ilişkin bilgi gereksinimi özellikle ilk haftalarda oldukça yüksektir. Beslenme, uyku düzeni, aşılar, büyüme ve gelişme izlemi gibi konularda ebeveynler sıklıkla danışmanlık ihtiyacı duymaktadır. Rasoli et al. (2026), yenidoğan bakımına yönelik geliştirilen sohbet botlarının ebeveynlere temel bakım bilgisi sunmada destekleyici olabileceğini belirtmiştir.

Ebelik uygulamaları açısından bu sistemler, taburculuk eğitiminin devamı niteliğinde kullanılabilir. Özellikle ilk kez

anne olan kadınlarda yenidoğan bakımına ilişkin kaygıların azaltılmasına, doğru bilgiye erişimin kolaylaştırılmasına ve gereksiz sağlık başvurularının azaltılmasına katkı sağlayabilir. Ancak yenidoğan sarılığı, beslenme yetersizliği, dehidratasyon, solunum sıkıntısı ve ateş gibi klinik risklerde profesyonel değerlendirme şarttır.

5. RUH SAĞLIĞI DESTEĞİNDE YAPAY ZEKÂ KULLANIMI

Gebelik ve doğum sonu dönemde görülen depresyon, anksiyete ve psikolojik uyum sorunları anne ve bebek sağlığını önemli ölçüde etkileyebilir. Ruh sağlığı hizmetlerine erişimde yaşanan güçlükler ve psikolojik destek ihtiyacının artması, dijital çözümlere olan ilgiyi artırmıştır.

Sohbet botları duygu durum değerlendirmesi, psikoeğitim, stres yönetimi ve davranış değişikliği müdahaleleri gibi alanlarda destek sunabilmektedir. Moment for Parents isimli sohbet botu, gebelik ve doğum sonu dönemdeki kadınların ruh sağlığını desteklemek amacıyla geliştirilmiştir. Çalışma sonuçları, kullanıcıların uygulamayı yararlı bulduğunu ve sistemle tekrar etkileşim kurma eğilimi gösterdiğini ortaya koymuştur (McAlister et al., 2025).

Juno isimli uygulama ise gebelerde davranışsal aktivasyon temelli müdahaleleri desteklemek amacıyla geliştirilmiştir. Kullanıcılar uygulamanın psikoeğitim içeriklerinden memnun kaldıklarını belirtmiş; bununla birlikte daha kişiselleştirilmiş geri bildirimlere ihtiyaç duyduklarını ifade etmişlerdir (Mancinelli et al., 2024).

Rasoli et al. (2026), sohbet botlarının perinatal ruh sağlığı desteğinde umut verici olduğunu ancak bu sistemlerin ruh sağlığı profesyonellerinin yerini alamayacağını vurgulamıştır. Bu

nedenle ebelik bakımında yapay zekâ tabanlı ruh sağlığı araçları, tarama ve farkındalık oluşturma amacıyla kullanılmalı; riskli durumlarda kadınlar uygun profesyonel desteğe yönlendirilmelidir.

6. EMZİRME DANIŞMANLIĞI VE ANNE-BEBEK BAĞLANMASININ DESTEKLENMESİ

Emzirme, anne ve bebek sağlığı açısından önemli koruyucu uygulamalardan biridir. Buna rağmen birçok anne emzirme sürecinde bilgi eksikliği, güven sorunları veya teknik güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bu durum emzirmenin erken sonlandırılmasına neden olabilmektedir.

Rasoli et al. (2026), postpartum döneme yönelik geliştirilen sohbet botlarında emzirme desteğine ilişkin içeriklerin kullanıcılar tarafından önemli görüldüğünü belirtmiştir. Yapay zekâ destekli sistemler emzirme sıklığı, doğru emzirme teknikleri, meme sorunları ve süt üretiminin desteklenmesi gibi konularda bilgi sağlayabilir.

Ebelik açısından bu sistemler, emzirme danışmanlığının yerine geçmemeli; annenin temel bilgiye ulaşmasını destekleyen, gerektiğinde ebe veya emzirme danışmanına yönlendiren tamamlayıcı araçlar olarak kullanılmalıdır. Özellikle meme başı travması, mastit, yetersiz kilo alımı veya yenidoğanda dehidratasyon bulguları gibi durumlarda yüz yüze değerlendirme gereklidir.

Mevcut çalışmalarda emzirme sonuçları sınırlı biçimde değerlendirilmiştir. Bu nedenle yapay zekâ destekli danışmanlığın emzirme süresi, yalnızca anne sütü ile beslenme oranı ve emzirme öz-yeterliliği üzerindeki etkilerini inceleyen ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

7. PARTNER KATILIMI VE AİLE MERKEZLİ BAKIMIN DESTEKLENMESİ

Anne ve yenidoğan sağlığı yalnızca anneye yönelik bir süreç olmayıp aile merkezli bakım yaklaşımının önemli bir bileşenidir. Partner desteği; gebelik deneyimi, doğuma hazırlık, emzirme başarısı ve doğum sonu ruh sağlığı üzerinde önemli etkilere sahiptir.

Chung et al. (2021) tarafından geliştirilen Dr. Joy sistemi, kadınların yanı sıra partnerlerin de kullanımına yönelik içerikler sunmuştur. Sistem içerisinde fetal gelişim, gebelikte destekleyici davranışlar, anne ruh sağlığının korunması ve ebeveynlik rollerine ilişkin bilgiler yer almaktadır. Rasoli et al. (2026), bazı sohbet botlarında partner katılımını artırmaya yönelik modüllerin bulunduğunu belirtmiştir.

Ebelik bakımının temel ilkelerinden biri aile merkezli yaklaşımdır. Bu doğrultuda yapay zekâ destekli sistemlerin yalnızca gebeleri değil, partnerleri ve aile üyelerini de kapsayacak biçimde geliştirilmesi önemlidir. Ancak aile üyelerinin sürece katılımı, kadının mahremiyeti ve otonomisi korunarak planlanmalıdır.

8. YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ SİSTEMLERİN EBELİK UYGULAMALARINA KATKILARI

Yapay zekâ destekli sohbet botları ebelerin bakım, eğitim, danışmanlık ve izlem rollerini destekleyebilecek yardımcı araçlar olarak değerlendirilmektedir. Bu sistemlerin en önemli katkılarından biri bilgiye erişimin kolaylaştırılmasıdır. Kadınlar ihtiyaç duydukları bilgileri günün her saatinde alabilmekte, böylece rutin izlemler arasında ortaya çıkan bilgi gereksinimleri karşılanabilmektedir (Aggarwal et al., 2023).

Yapay zekâ sistemleri aynı zamanda gebelerin risk durumlarının belirlenmesine yönelik tarama süreçlerini destekleyebilmektedir. Bu sayede yüksek riskli bireylerin erken dönemde belirlenmesi ve uygun sağlık hizmetlerine yönlendirilmesi mümkün olabilir (Lin et al., 2024). Doğum sonu dönemde ise sohbet botları emzirme danışmanlığı, yenidoğan bakımı eğitimi, psikososyal destek ve sağlık hizmetlerine uyumun artırılması gibi alanlarda ebelerin yürüttüğü bakım hizmetlerini tamamlayıcı rol üstlenebilir.

Bununla birlikte ebelik bakımının temel unsurları arasında yer alan empati, klinik değerlendirme, profesyonel yargı ve bireyselleştirilmiş bakım planlaması yalnızca teknolojik araçlarla tam olarak karşılanamaz. Bu nedenle yapay zekâ uygulamaları ebelerin yerine geçen sistemler olarak değil, ebelik hizmetlerini güçlendiren yardımcı araçlar olarak değerlendirilmelidir.

9. ETİK, HUKUKİ VE MESLEKİ BOYUT

Yapay zekâ teknolojilerinin sağlık alanında yaygınlaşması, etik ve hukuki tartışmaları da beraberinde getirmiştir. Özellikle sağlık bilgilerinin doğruluğu, kişisel verilerin korunması, algoritmik önyargılar, hesap verebilirlik ve klinik sorumluluk konuları ön plana çıkmaktadır.

Büyük dil modelleri eğitim süreçlerinde kullanılan veri kümelerine bağımlıdır. Eğitim verilerindeki eksiklikler veya önyargılar, sistemlerin yanlış sonuçlar üretmesine neden olabilmektedir (Wang et al., 2023). Sağlık alanında yanlış yönlendirmeler ciddi sonuçlara yol açabileceğinden, üretilen bilgilerin doğrulanması büyük önem taşımaktadır.

Bir diğer önemli konu veri güvenliğidir. Gebelik ve doğum sonu döneme ilişkin sağlık verileri son derece hassas bilgiler içermektedir. Bu nedenle yapay zekâ tabanlı sistemlerin

geliştirilmesi ve kullanılması sırasında gizlilik ilkelerine uygun hareket edilmesi gerekmektedir (Dave et al., 2023).

Rasoli et al. (2026), yapay zekâ sistemlerinin insan sağlık profesyonellerinin yerini almaması gerektiğini vurgulamaktadır. Çünkü yapay zekâ sistemleri her ne kadar gelişmiş yanıtlar üretebilse de klinik muhakeme, etik değerlendirme, empatik iletişim ve insani yaklaşım gerektiren durumlarda sağlık profesyonellerinin rolü devam etmektedir. Ebelik mesleği açısından bu durum, dijital sağlık okuryazarlığının ve yapay zekâ farkındalığının mesleki eğitim süreçlerine entegre edilmesi gerektiğini göstermektedir.

10. TARTIŞMA

Mevcut literatür, büyük dil modelleri ve yapay zekâ destekli sohbet botlarının anne ve yenidoğan sağlığı alanında giderek artan bir ilgi gördüğünü ortaya koymaktadır. Bu sistemler özellikle sağlık eğitimi, gebelik risklerinin erken fark edilmesi, doğum sonu bakım, ruh sağlığı desteği, emzirme danışmanlığı ve yenidoğan bakımına ilişkin bilgilendirme gibi alanlarda destekleyici bir potansiyel taşımaktadır (Rasoli et al., 2026; Lin ve ark., 2024).

Bununla birlikte mevcut kanıtların önemli bir bölümü pilot çalışmalar, prototip uygulamalar ve kullanılabilirlik değerlendirmelerine dayanmaktadır. Bu durum, yapay zekâ destekli sohbet botlarının klinik sonuçlar üzerindeki etkileri konusunda kesin yargılara ulaşmayı güçleştirmektedir. Mevcut bulgular kullanıcı kabulü ve memnuniyet açısından olumlu görünse de maternal mortalite, morbidite, postpartum depresyon, emzirme süresi veya yenidoğan sağlık sonuçları gibi daha güçlü klinik çıktılar açısından ileri araştırmalara gereksinim vardır (Montenegro ve ark., 2022; McAlister ve ark., 2025).

Ebelik perspektifinden değerlendirildiğinde bu teknolojiler, kadınların bilgiye erişimini kolaylaştırma ve bakımın sürekliliğini destekleme açısından önemli fırsatlar sunabilir. Ancak ebelik bakımının özünde yer alan güven ilişkisi, dokunma, gözlem, klinik sezgi, mahremiyetin korunması ve kültürel duyarlılık gibi unsurlar dijital sistemlerle tamamen karşılanamaz (Dave ve ark., 2023; Rasoli ve ark., 2026). Bu nedenle yapay zekâ destekli uygulamalar, ebelik bakımını ikame eden değil, destekleyen ve güçlendiren araçlar olarak ele alınmalıdır.

Bir diğer önemli nokta, bu sistemlerin sağlık eşitsizliklerini azaltma potansiyeli kadar artırma riskine de sahip olmasıdır. Akıllı telefon, internet erişimi, dijital okuryazarlık ve dil uyumu gibi faktörler, bu sistemlerden kimlerin yararlanabileceğini belirlemektedir (Aggarwal ve ark., 2023). Bu nedenle yapay zekâ destekli maternal sağlık uygulamalarının geliştirilmesinde düşük eğitim düzeyine sahip kadınlar, kırsal bölgelerde yaşayanlar, göçmenler ve sağlık hizmetlerine erişimi sınırlı gruplar özellikle dikkate alınmalıdır.

Son olarak, üretken yapay zekâ sistemlerinin gebelik ve yenidoğan sağlığı gibi yüksek hassasiyet gerektiren alanlarda kullanımı, güçlü etik denetim ve profesyonel gözetim gerektirir. Yanlış bilgi üretimi, eksik yönlendirme veya kadının profesyonel sağlık hizmetine başvurusunu geciktirme riski göz ardı edilmemelidir (Wang ve ark., 2023; Dave ve ark., 2023). Bu nedenle gelecekte geliştirilecek sistemlerin ebeler, kadın doğum uzmanları, çocuk sağlığı uzmanları, psikologlar, bilişim uzmanları ve etik uzmanlarının iş birliğiyle tasarlanması önemlidir.

11. GELECEK PERSPEKTİFİ

Gelecekte yapay zekâ destekli sohbet botlarının anne ve yenidoğan sağlığı alanında daha kişiselleştirilmiş, kültürel olarak uyarlanmış ve sağlık sistemleriyle entegre edilmiş biçimde kullanılması beklenmektedir. Ancak bu uygulamaların yaygınlaştırılabilmesi için güçlü bilimsel kanıtlara ihtiyaç vardır (Rasoli ve ark., 2026; Lin ve ark., 2024).

Özellikle geniş örneklemlili, çok merkezli ve uzun süreli izlem içeren çalışmalar gereklidir. Bu çalışmalarda yalnızca kullanıcı memnuniyeti değil; maternal komplikasyonlar, postpartum depresyon, emzirme sonuçları, yenidoğan sağlık göstergeleri, sağlık hizmetlerine başvuru davranışı ve maliyet-etkililik gibi sonuçlar da değerlendirilmelidir (McAlister ve ark., 2025; Montenegro ve ark., 2022).

Ebelik eğitimi açısından yapay zekâ ve dijital sağlık okuryazarlığı geleceğin önemli yeterlik alanlarından biri olacaktır. Ebelerin bu sistemlerin nasıl çalıştığını, hangi sınırlılıklara sahip olduğunu ve kadınlara nasıl güvenli biçimde önerilebileceğini bilmesi gerekmektedir. Klinik uygulamada ise yapay zekâ destekli araçların güvenli kullanımı için mesleki rehberler, etik ilkeler ve veri güvenliği standartları oluşturulmalıdır (Dave ve ark., 2023; Wang ve ark., 2023).

12. SONUÇ

Büyük dil modelleri ve yapay zekâ destekli sohbet botları, anne ve yenidoğan sağlığı alanında giderek artan bir kullanım potansiyeline sahiptir. Mevcut çalışmalar bu sistemlerin gebelik eğitimi, risk değerlendirmesi, ruh sağlığı desteği, emzirme danışmanlığı, yenidoğan bakımı ve partner katılımı gibi birçok alanda destekleyici olabileceğini göstermektedir.

Yapay zekâ destekli uygulamalar bilgiye erişimi kolaylaştırmakta, sağlık hizmetlerinin sürekliliğini desteklemekte ve bireyselleştirilmiş danışmanlık sunma potansiyeli taşımaktadır. Özellikle sağlık hizmetlerine erişimin sınırlı olduğu bölgelerde bu sistemler önemli fırsatlar sağlayabilir.

Bununla birlikte mevcut kanıtlar yapay zekâ uygulamalarının bağımsız sağlık hizmeti sunucuları olarak kullanılmasını desteklememektedir. Veri güvenliği, yanlış bilgi üretimi, etik sorumluluklar, algoritmik önyargılar ve sağlık profesyoneline başvurunun gecikmesi gibi riskler dikkatle ele alınmalıdır. Bu nedenle yapay zekâ sistemleri, ebelerin ve diğer sağlık profesyonellerinin yerini alan teknolojiler olarak değil, onların bakım ve danışmanlık süreçlerini destekleyen yardımcı araçlar olarak değerlendirilmelidir.

Gelecekte gerçekleştirilecek yüksek kaliteli araştırmalar, yapay zekâ destekli sistemlerin anne ve yenidoğan sağlığı üzerindeki gerçek etkilerini daha net ortaya koyacaktır. Güvenli, etik, kullanıcı odaklı ve ebelik bakım ilkeleriyle uyumlu geliştirilecek yapay zekâ uygulamaları, ebelik hizmetlerinin dijital dönüşümüne önemli katkılar sağlayabilir.

KAYNAKÇA

- Aggarwal, A., Tam, C. C., Wu, D., Li, X., & Qiao, S. (2023). Artificial intelligence–based chatbots for promoting health behavioral changes: Systematic review. *Journal of Medical Internet Research*, 25, e40789. <https://doi.org/10.2196/40789>
- Arsita, D., Huzaeni, H., & Mulyadi, M. (2025). Development of health chatbot android-based application for pregnant women using natural language processing. *JIEngS*, 1, 28–36.
- Atkinson-Abutridy, J. (2024). *Large language models: Concepts, techniques and applications*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781003517245>
- Chung, K., Cho, H. Y., & Park, J. Y. (2021). A chatbot for perinatal women’s and partners’ obstetric and mental health care: Development and usability evaluation study. *JMIR Medical Informatics*, 9(3), e18607. <https://doi.org/10.2196/18607>
- Dave, T., Athaluri, S. A., & Singh, S. (2023). ChatGPT in medicine: An overview of its applications, advantages, limitations, future prospects, and ethical considerations. *Frontiers in Artificial Intelligence*, 6, 1169595. <https://doi.org/10.3389/frai.2023.1169595>
- Jain, L., Ananthasayam, R., & Gupta, U. (2025). Comparison of rule-based chat bots with different machine learning models. *Procedia Computer Science*, 259, 788–798. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2025.04.030>
- Lin, X., Liang, C., Liu, J., Lyu, T., Ghumman, N., & Campbell, B. (2024). Artificial intelligence–augmented clinical decision support systems for pregnancy care: Systematic

review. *Journal of Medical Internet Research*, 26, e54737.
<https://doi.org/10.2196/54737>

- Mancinelli, E., Magnolini, S., Gabrielli, S., & Salcuni, S. (2024). A chatbot (Juno) prototype to deploy a behavioral activation intervention to pregnant women: Qualitative evaluation using a multiple case study. *JMIR Formative Research*, 8, e58653. <https://doi.org/10.2196/58653>
- Martin, C., Rokibullah, R., & Sofinia, H. (2022). The physiological changes in the postpartum period after childbirth. *Asian Journal of Social and Humanities*, 1, 105–118. <https://doi.org/10.59888/ajosh.v1i03.19>
- McAlister, K., Baez, L., Huberty, J., & Kerppola, M. (2025). Chatbot to support the mental health needs of pregnant and postpartum women (Moment for Parents): Design and pilot study. *JMIR Formative Research*, 9, e72469. <https://doi.org/10.2196/72469>
- Montenegro, J. L., da Costa, C. A., & Janssen, L. P. (2022). Evaluating the use of chatbot during pregnancy: A usability study. *Healthcare Analytics*, 2, 100072. <https://doi.org/10.1016/j.health.2022.100072>
- Rahmatulloh, A., Ginanjar, A., & Darmawan, I. (2023). Chatbot for diagnosis of pregnancy disorders using artificial intelligence markup language (AIML). *JOIV: International Journal on Informatics Visualization*, 7, 77–83. <https://doi.org/10.30630/joiv.7.1.1595>
- Rasoli, R., Ebrahimisadrabadi, F., Khedri, Z., & Sohrabei, S. (2026). Designing conversational intelligence: Effect of large language models (GPT-driven) platforms for precision maternal and newborn health engagement: A systematic review. *Oxford Open Digital Health*, 4, oqag001. <https://doi.org/10.1093/oodh/oqag001>

- Vinutha, M. (2023). MAMA BOT: A system based on ML, NLP and IOT for supporting women and families during pregnancy. *International Journal of Novel Research and Development*, 8, 128–140.
- Wang, Y., Pan, Y., Yan, M., Su, Z., & Luan, T. H. (2023). A survey on ChatGPT: AI-generated contents, challenges, and solutions. *IEEE Open Journal of the Computer Society*, 4, 280–302.
<https://doi.org/10.1109/OJCS.2023.3300321>

KADIN SAĞLIĞINDA DİJİTALLEŞMENİN İKİ YÜZÜ: DİJİTAL SAĞLIK FIRSATLARI VE DİJİTAL BAĞIMLILIK RİSKLERİ

Seda GÜRAY¹

Özlem NALDÖKEN²

1. GİRİŞ

İçinde bulunduğumuz 21. yüzyıl, teknolojinin ve internetin hızlı gelişimiyle dijital ağların yaşamın her noktasına entegre olduğu "bilişim ve bilgi çağı" olarak tanımlanmaktadır (Katkaya ve ark., 2025). Bu süreçte teknoloji, bilimsel ilerlemelerin araç ve gereçler üzerinden uygulama bulmasıyla insan hayatına yüksek düzeyde konfor ve kolaylık getirmiştir (Yücesoy ve Erbil, 2025). Sağlık sektörü, bu teknolojik gelişmeleri en hızlı benimseyen alanlardan biri olmuş ve geleneksel hizmet sunum modellerini dijital bir dönüşüme uğratmıştır (Yasatekin, 2025).

Dijital sağlık kavramı; internet ve iletişim teknolojilerinin tıp ve diğer sağlık alanlarında kullanılarak hizmetlerin iyileştirilmesi, sağlık risklerinin kontrol altına alınması ve bireylerin refahının artırılması süreçlerini kapsamaktadır (Yasatekin, 2025). Kadın sağlığı, fizyolojik ve sosyal açıdan karmaşık ve ayrıntılı bir yapıya sahip olması nedeniyle, dijital teknolojilerin en etkin kullanıldığı alanlardan biri haline gelmiştir

¹ Arş. Gör. Dr., Tarsus Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, ORCID: 0000-0002-3001-5639.

² Dr. Öğr. Üyesi, Cumhuriyet Üniversitesi, Hafik Kamer Örnek Meslek Yüksekokulu, Çocuk Bakımı ve Gençlik Hizmetleri Bölümü, Çocuk Gelişimi Pr., ORCID: 0009-0005-2704-8391.

(Yasatekin, 2025). Jinekolojik takipten perinatolojiye, menopoz yönetiminden üreme sağlığına kadar geniş bir yelpazede sunulan dijital hizmetler, kadınların sağlık bilgilerine erişimini kolaylaştırarak kendi sağlık yönetimlerinde aktif birer özne olmalarına imkân tanımaktadır (Karagöl ve ark., 2023, Yasatekin, 2025 aktaran).

Ancak bu dijital dönüşümün "öteki yüzü", teknolojinin aşırı ve kontrolsüz kullanımıyla ortaya çıkan dijital bağımlılık problemi (Katkaya ve ark., 2025). Özellikle adölesan ve genç kadınlarda internete erişimin kolaylaşması, bireyleri sosyal hayattan izole edebilmekte ve fiziksel sağlık sorunlarına kadar bir dizi komplikasyona yol açabilmektedir (Katkaya ve ark., 2025; Marin ve ark., 2026). Dijital bağımlılık, bireyin teknolojik araçlara olan ilgisini kontrol edemediği ve erişim zorluğu yaşadığında ciddi yoksunluk belirtileri gösterdiği bir tabloyu tanımlamaktadır (Katkaya ve ark., 2025). Bu bağlamda kadın sağlığı hizmetlerinde dijitalleşmenin sağladığı fırsatlar ile bağımlılığın yarattığı riskler arasındaki dengenin kurulması, modern ebelik ve kadın sağlığı profesyonellerinin temel hedefleri arasındadır (Yücesoy ve Erbil, 2025).

2. KADIN SAĞLIĞINDA DİJİTAL DÖNÜŞÜM VE DİJİTAL SAĞLIK UYGULAMALARI

Sağlık hizmetlerindeki dijital dönüşüm, bilgi ve iletişim teknolojilerinin yoğun kullanımıyla verimliliğin ve kalitenin artırıldığı kapsamlı bir süreçtir (Yasatekin, 2025). Web tabanlı tarayıcılar, mobil veri ve yapay zekâ destekli sistemler, kadın sağlığı hizmetlerini doğrudan bireylerin evlerine kadar ulaştırarak erişilebilirliği artırmaktadır (Yasatekin, 2025). Türkiye'de de bu dönüşümün bir parçası olarak e-Nabız, Merkezi Hekim Randevu Sistemi (MHRS) ve Elektronik Sağlık Kayıtları (ESK) gibi

uygulamalar yaygınlaşmıştır (Bozbuğa ve ark., 2021, Yasatekin, 2025 aktaran).

Mobil Sağlık Uygulamaları: Kadın sağlığına yönelik mobil sağlık uygulamaları, prekonsepsiyonel dönemden menopoz sürecine kadar geniş bir spektrumda destek sunmaktadır (Yasatekin, 2025). Özellikle menstrual döngü takibi ve ovulasyon izleme özellikleri taşıyan uygulamalar, kadınlar tarafından üreme sağlığını yönetmek adına en yaygın kullanılan araçlar arasındadır (Karagöl ve ark., 2023, Yasatekin, 2025 aktaran). Bu uygulamalar aracılığıyla kadınlar, doğurganlık dönemlerini takip edebilmekte ve sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerine yönelik dijital rehberlik alabilmektedir (Yasatekin, 2025).

Tele-sağlık ve Uzaktan Takip: Tele-sağlık, sağlık hizmeti sunumunda coğrafi engelleri ortadan kaldıran bir iletişim modeli olarak kadın sağlığında kritik öneme sahiptir (Yücesoy ve Erbil, 2025). Özellikle mesane günlüğü takibi ve doğum sonrası kan basıncı izlemi gibi süreçlerde Wi-Fi bağlantılı cihazlar ve mobil uygulamalar aracılığıyla sağlık profesyonelleriyle etkileşim kurulabilmektedir (Yücesoy ve Erbil, 2025). Ayrıca gebelik, emzirme ve yenidoğan bakımı gibi konularda dijital platformlar üzerinden verilen eğitimler, bakım kalitesini artırmaktadır (Yücesoy ve Erbil, 2025).

Yapay Zekâ Destekli Uygulamalar: Yapay zekâ, kadın sağlığında özellikle gebelik dönemindeki riskli durumların öngörülmesi ve genetik taramaların analizinde önemli yenilikler sunmaktadır (Yücesoy ve Erbil, 2025). Fetal gelişimin takibi, erken doğum riskinin tahmini ve yenidoğan mortalitesinin azaltılmasına yönelik geliştirilen yapay zekâ algoritmaları, tanı ve tedavi süreçlerini hızlandırarak morbiditeyi azaltmaktadır (Yücesoy ve Erbil, 2025).

Dijital Sağlık Okuryazarlığı: Dijital sağlık sistemlerinin etkin kullanımı, bireylerin dijital sağlık okuryazarlığı (DHL)

seviyesine doğrudan bağlıdır (Yasatekin, 2025). Dünya Sağlık Örgütü, bu kavramı elektronik kaynaklardan sağlıkla ilgili bilgiye erişme, bu bilgiyi anlama, değerlendirme ve doğru kararlar alma yeteneği olarak tanımlamaktadır (EuroHealthNet, 2024, Yasatekin, 2025 aktaran). Kadın sağlığında dijital okuryazarlık, sadece pasif bir alıcı olmayı değil, aynı zamanda dijital platformlar üzerinden sağlık verilerini paylaşma ve etkileşime girme becerisini de içermektedir (Tarhan ve ark., 2021, Yasatekin, 2025 aktaran). DHL seviyesi yüksek olan kadınlar, internet üzerindeki yanlış bilgileri (infodemi) ayırt edebilmekte ve kanıta dayalı kararlar alarak kendi sağlıklarını daha etkin yönetebilmektedir (Yasatekin, 2025).

3. KADIN SAĞLIĞI AÇISINDAN DİJİTAL TEKNOLOJİLERİN SAĞLADIĞI FIRSATLAR

Dijitalleşme, kadınların sağlık bilgilerine erişiminde geleneksel sınırları yıkarak demokratikleşme sağlamıştır. İnternet sayesinde kadınlar, ihtiyaç duydukları bilgilere daha hızlı ve pratik bir şekilde ulaşabilmektedir (Yasatekin, 2025). Özellikle üreme sağlığı gibi tabu kabul edilen konularda dijital mecralar, kadınlara güvenli ve yargısız bir öğrenme alanı sunmaktadır (Hasan ve ark., 2025).

Üreme Sağlığı Eğitimi ve Farkındalık: Dijital platformlar ergenlerin ve genç kadınların menstrual hijyen, CYBE ve erken evlilik gibi konularda bilgi düzeyini artırmada oldukça etkilidir (Hasan ve ark., 2025). Dijital araçlar, kültürel engeller nedeniyle aile içinde veya okulda konuşulamayan konuların, anonim sohbet odaları ve interaktif modüller aracılığıyla öğrenilmesine olanak tanımaktadır (Hasan ve ark., 2025). Bu durum, ergenlik dönemindeki fiziksel ve ruhsal değişimlerin normalleşmesini ve toplumsal damgalamanın azalmasını sağlamaktadır.

Dijital Öz Bakım ve Güçlenme: Üniversite öğrencileri arasında yapılan çalışmalar, öğrencilerin %57'sinin en az bir dijital aracı sağlıklarını desteklemek için kullandığını göstermektedir (Cherepiekhina ve ark., 2025). Mobil takip uygulamaları, genç kadınların kendi vücutları üzerindeki kontrol duygusunu artırmakta ve doğurganlık bilincini geliştirmektedir (Cherepiekhina ve ark., 2025; Yasatekin, 2025). Özellikle kriz durumlarında, fiziksel sağlık altyapısına erişimin kısıtlı olduğu anlarda, dijital sağlık araçları birer direnç ve uyum aracı olarak işlev görmektedir (Cherepiekhina ve ark., 2025).

Sağlık Hizmetlerine Erişimin Güçlenmesi: Mobil sağlık uygulamaları, madde kullanım bozukluğu veya mental sağlık sorunları yaşayan kadınlar için anonim tarama fırsatı sunmaktadır (Isaacs ve ark., 2025). WE-CARE gibi uygulamalar sayesinde kadınlar, damgalanma korkusu yaşamadan alkol/madde kullanımı veya depresyon açısından kendilerini değerlendirebilmekte ve gerektiğinde profesyonel yardıma dijital bir "sıcak el sıkışma" ile yönlendirilmektedir (Isaacs ve ark., 2025; Shifflett ve ark., 2025). Bu dijital stratejiler, özellikle sağlık kuruluşlarına gitmeye çekinen kadınlar için bariyerleri ortadan kaldırarak erken tanı ve müdahale şansını artırmaktadır (Shifflett ve ark., 2025).

4. DİJİTAL BAĞIMLILIĞIN KADIN SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ RİSKLERİ

Dijitalleşmenin sunduğu imkanlar, kontrolsüz kullanım durumunda birer risk faktörüne dönüşmektedir. Bağımlılık, bireyin zarar görmesine rağmen bir objeye veya eyleme karşı duyduğu aşırı istek ve vazgeçememe halidir (Katkaya ve ark., 2025). Dijital bağımlılık, bireyin teknolojik araçlara olan ilgisini kontrol edemediği, erişim zorluğu yaşadığında ciddi yoksunluk

belirtileri gösterdiği ve çevresiyle çatışmalar yaşadığı bir tabloyu tanımlamaktadır (Katkaya ve ark., 2025).

4.1. Ruh Sağlığı Üzerindeki Etkiler

Dijital bağımlılık ile ruhsal bozukluklar arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Aşırı internet kullanımı, kadınlarda ve adölesanlarda yalnızlaşma, gerçek hayattan uzaklaşma ve sosyal anksiyete gibi sorunları tetiklemektedir (Katkaya ve ark., 2025; Marin ve ark., 2026).

Depresyon ve Anksiyete: İnternet bağımlılığı, depresif semptomların şiddetiyle doğrudan ilişkilidir (Marin ve ark., 2026). Özellikle sosyal medya platformlarındaki kusursuz vücut algıları, kadınların kendi bedenlerine yönelik eleştirel bir tutum geliştirmesine ve buna bağlı olarak anksiyete yaşamalarına neden olmaktadır (Katkaya ve ark., 2025). Yapılan bir çalışmada, kadınların erkeklere oranla daha yüksek mental sağlık riski (depresyon, anksiyete ve stres) altında olduğu saptanmıştır (Marin ve ark., 2026).

Stres ve Psikolojik İyi Oluş: İnternet ve sosyal medya kullanımının bağımlılık düzeyine ulaşması, bireyin günlük yaşam sorumluluklarını aksatmasına yol açarak stres düzeyini artırmaktadır (Katkaya ve ark., 2025). Sosyal medyada sürekli çevrimiçi olma isteği (FOMO), psikolojik iyi oluşu olumsuz etkileyen önemli bir faktördür (Marin ve ark., 2026).

4.2. Fiziksel Sağlık Üzerindeki Etkiler

Teknolojik cihazların aşırı kullanımı, kadınların fiziksel sağlığını hem doğrudan hem de dolaylı yollarla tehdit etmektedir.

Uyku Sorunları: Kontrolsüz sanal ortam kullanımı, uyku düzeninin bozulmasına ve uyku kalitesinin düşmesine yol açmaktadır (Katkaya ve ark., 2025). Kötü uyku kalitesi, dijital bağımlılığın en güçlü yordayıcılarından biridir (Marin ve ark., 2026).

Sedanter Yaşam ve Fiziksel Aktivite Azalması: Dijital bağımlılık seviyesi arttıkça, bireylerin fiziksel aktiviteye yönelik tutumları negatifleşmekte ve sedanter bir yaşam tarzı benimsenmektedir (Altinisik ve ark., 2026). Ekran karşısında geçirilen uzun saatler, sağlıklı besin tüketimini de olumsuz etkileyerek obezite riskini artırmaktadır (Katkaya ve ark., 2025). Çalışmalar, fiziksel aktivite düzeyinin internet bağımlılığı için koruyucu bir faktör olduğunu vurgulamaktadır (Altinisik ve ark., 2026; Marin ve ark., 2026).

4.3. Cinsel ve Üreme Sağlığı Üzerindeki Etkiler

Dijital dünyadaki aşırı kullanımın bir diğer boyutu da cinsel sağlık üzerindeki risklerdir.

Cinsel İşlev ve İlişkiler: Sosyal medya bağımlılığı, kadınların cinsel fonksiyonları üzerinde olumsuz etkiye sahip olabilmektedir (Pawlikowska ve ark., 2022). Özellikle flört uygulamalarının yoğun kullanımı, kadınların cinsel yaşam memnuniyetlerini ve FSFI skorlarını düşürebilmektedir (Pawlikowska ve ark., 2022). Sosyal medyanın aşırı kullanımı, partnerle olan ilişki kalitesini bozarak cinsel doyumsuzluğa zemin hazırlayabilmektedir (Pawlikowska ve ark., 2022).

Üreme Sağlığı Davranışları: Dijital ortamda kontrolsüz erişilen pornografik içerikler, genç kadınlarda ve adölesanlarda izin verici cinsel tutumlara ve riskli cinsel davranışlara yol açabilmektedir (Oğul, 2021). Ayrıca, adölesanlar arasında yaygınlaşan cinsel içerikli mesajlaşma (sexting), istismara açık bir ortam yaratarak bireyin sağlığını tehlikeye atmaktadır (Oğul, 2021).

Elektromanyetik Alan ve Radyasyon Riski: Teknolojik cihazların yaydığı iyonize olmayan elektromanyetik radyasyon, kadınların üreme organları üzerinde biyolojik hasarlara yol açma potansiyeline sahiptir (Yücesoy ve Erbil, 2025). Cihazların vücuda yakın taşınması, ovum kalitesinin bozulmasına,

ovulasyon fonksiyonlarında aksamalara ve infertilite riskine neden olabilmektedir (Yücesoy ve Erbil, 2025). Gebelik döneminde radyasyona maruziyet ise fetüste gelişme geriliği ve zekâ seviyesinde azalma açısından risk taşımaktadır (Yücesoy ve Erbil, 2025).

5. ADÖLESAN VE GENÇ KADINLARDA DİJİTALLEŞME VE DİJİTAL BAĞIMLILIK

Adölesan dönem, bireyin fiziksel, cinsel ve psikososyal gelişimini tamamlamaya çalıştığı evredir (Katkaya ve ark., 2025). Günümüzde adölesanların internet kullanım oranları %94.7 gibi oldukça yüksek seviyelere ulaşmış durumdadır (TÜİK, 2024, Katkaya ve ark., 2025 aktaran). Bu yaş grubundaki genç kadınlar, dijital bağımlılık açısından en riskli grubu oluşturmaktadırlar (Katkaya ve ark., 2025).

Dijitalleşme bu grup için önemli eğitim fırsatları sunar. Örneğin, dijital üreme sağlığı uygulamaları, gençlerin kendi vücutlarındaki değişimleri anlamalarına yardımcı olmaktadır (Oğul, 2021). Ancak öte yandan, her dört adölesandan birinin sürekli internete bağlı olması, adölesan sağlığını tehdit eden problemlerle internet kullanımını tablosunu kronikleştirmektedir (Katkaya ve ark., 2025). Adölesanlarda dijital bağımlılık; okul başarısının düşmesine ve uyku bozukluklarına zemin hazırlamaktadır (Katkaya ve ark., 2025).

6. EBELİK VE KADIN SAĞLIĞI PROFESYONELLERİNİN ROLÜ

Dijitalleşen sağlık sisteminde ebe ve hemşirelerin rolleri; eğitici, veri analisti ve inovasyon danışmanlığı gibi yeni boyutlara evrilmiştir (Yasatekin, 2025).

Dijital Sağlık Okuryazarlığının Geliştirilmesi: Ebeler, kadınların internet üzerinden ulaştıkları bilgileri eleştirel bir süzgeçten geçirmelerine rehberlik etmeli ve güvenilir dijital kaynaklara erişimi desteklemelidir (Yasatekin, 2025).

Dijital Bağımlılığın Erken Tanınması: Sağlık profesyonelleri, özellikle gebelik ve postpartum izlemlerde kadının teknoloji kullanım alışkanlıklarını sorgulamalıdır (Yücesoy ve Erbil, 2025). Uyku sorunları veya fiziksel aktivite azalması dijital bağımlılığın birer göstergesi olarak değerlendirilmelidir (Marin ve ark., 2026).

Danışmanlık ve Güvenli Teknoloji Kullanımı: Profesyoneller, teknolojik cihazların zararlı etkilerinden korunma konusunda pratik bilgiler sunmalıdır. Cep telefonlarının kulaktan 1 cm uzakta tutulması, yatak odasında televizyon bulundurulmaması ve bilgisayar başında ergonomik mobilyaların kullanılması gibi önerilerle güvenli kullanım teşvik edilmelidir (Yücesoy ve Erbil, 2025).

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sağlık hizmetlerindeki dijitalleşme, kadın sağlığını derinden etkileyen kaçınılmaz bir süreçtir. Bilgiye hızlı erişim, yapay zekâ destekli teşhis sistemleri ve mobil sağlık uygulamaları; kadınların kendi sağlıkları üzerinde daha fazla kontrol sahibi olmalarına imkân tanımaktadır. Ancak bu dijital konforun beraberinde getirdiği bağımlılık ve fiziksel riskler, kadın sağlığının korunması önündeki en büyük tehditlerden biridir.

Dijital teknolojilerin bilinçli ve etik kullanımı, kadın sağlığı hizmetlerinin geleceği için kilit öneme sahiptir. Kadın sağlığı ve ebelik müfredatlarına dijital sağlık okuryazarlığı konuları entegre edilmeli ve toplumun bu konudaki farkındalığı

artırılmalıdır. Sonuç olarak ebeler ve kadın sağlığı çalışanları, dijital dünyayı hem bir fırsat hem de bir risk alanı olarak görmeli, teknolojiyi toplum sağlığının iyileştirilmesi için etkin bir araç olarak kullanmalıdır.

KAYNAKÇA

- Altinisik, U., Guler, H., Isik, O., Talaghir, L.-G., Nanu, L., & Ivan, P. (2026). Reflections of digital slavery in physical inactivity: examining gender-based physical activity attitudes and smartphone addiction among university students. *Frontiers in Public Health*, 13, 1742639.
- Cherepiekhina, O. A., Kravchenko, T. V., Turubarova, A. V., Bulanov, V. A., & Zalevska, O. Y. (2025). Psychological dimensions of female students' reproductive health: universities, digital care, and demographic futures. *Reproductive Health of Woman*.
- Hasan, K., Mahmood, H. R., Ether, S. T., Hayder, T., Zannat, S., Sayeed, A., ... & Sajib, M. R. U. Z. (2025). From taboo to touchscreen: A qualitative study of digital sexual and reproductive health intervention for Bangladeshi adolescents. *Journal of Medical Internet Research*, 27, e78514.
- Isaacs, K., Shifflett, A., Patel, K., Karpisek, L., Cui, Y., Lawental, M., ... & Ma, T. (2025). Women empowered to connect with addiction resources and engage in evidence-based treatment (WE-CARE)—An mHealth application for the universal screening of alcohol, substance use, depression, and anxiety: Usability and feasibility study. *JMIR Formative Research*, 9, e62915.
- Katkaya, K., Bayrak, F., & Sönmez, M. (2025). Dijitalleşme ve dijital bağımlılığın adölesan sağlığı üzerine etkileri literatür derleme. *Göbeklitepe International Journal of Health Sciences*, 8(21), 85-91.
- Marin, M. G., Freitas, G. S., Machado, A. B. C., Silva, J. F. F., & Almeida, R. M. M. (2026). Psychological and behavioral

impacts of internet addiction among adolescents and young adults. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*.

Oğul, Z. (2021). Adölesan ve gençlerde cinsel sağlık üreme sağlığı: Etkileyen faktörler ve sorunlar. *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 7(2), 149-165.

Pawlikowska, A., Szuster, E., Kostrzewska, P., Mandera, A., Biernikiewicz, M., Sobieszcańska, M., ... & Kałka, D. (2022). Internet addiction and Polish women's sexual functioning: The role of social media, online pornography, and game use during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19, 8193.

Rachubińska, K., Cybulska, A. M., Szkup, M., Schneider-Matyka, D., & Grochans, E. (2022). Psychosocial contributors to Internet and social media addiction among adult women. *European Psychiatry*, 65(S1), S818.

Shifflett, A., Karpisek, L., Patel, K., Cui, Y., Lawental, M., Tzilos Wernette, G., ... & Ma, T. X. (2025). Design of a mobile application for universal screening for women of child-bearing age engaged in comprehensive addiction and recovery environments (WE-CARE). *DIGITAL HEALTH*, 11, 1-15.

Yasatekin, T. (2025). Kadın sağlığı ve dijital dönüşüm: Dijital sağlık okuryazarlığı. *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 11(2), 59-68.

Yücesoy, H., & Erbil, N. (2025). Teknolojinin kadın sağlığına etkileri ve hemşirelik yaklaşımları. *Sağlık Bilimlerinde Değer (Value in Health Sciences)*, 15(1), 143-150.

EVDE BASINÇ YARASI BAKIMINDA İNFORMAL BAKIM VERİCİLERİN YÜKÜ VE TEDAVİYİ BIRAKMA DAVRANIŞI

Ertuğrul SARI¹

Abdullah USTA²

1. GİRİŞ

Küresel ölçekte yaşlı nüfusun hızlı artışı, sağlık sistemlerini etkileyen en önemli demografik dönüşümlerden biri olarak değerlendirilmektedir (Rudnicka vd., 2020). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2050 yılında 60 yaş ve üzeri bireylerin sayısının 2,1 milyara ulaşması beklenmekte olup bu durum uzun süreli bakım, rehabilitasyon ve evde sağlık hizmetlerine olan gereksinimi artırmaktadır (Balqıs-Ali vd., 2024). Türkiye'de de benzer şekilde yaşlı nüfus oranında belirgin bir artış görülmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre, yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı 2018 yılında %8,8 iken 2023 yılında %10,2'ye yükselmiş; bu oranın 2040 yılında %16'ya, 2060 yılında ise %22'ye ulaşacağı öngörülmektedir (TÜİK, 2026).

Tıp, teknoloji, ekonomi ve sosyal alanlarda yaşanan gelişmeler, sağlık hizmetlerinin sunum biçimlerinde önemli değişimlere yol açarak bireylerin yaşam süresinin uzamasını sağlamıştır. Yaşam beklentisinin artması, yaşlı nüfusun giderek çoğalması ve kronik hastalıkların yaygınlaşması ile birlikte sağlık

¹ Öğretim Görevlisi, Trabzon Üniversitesi, Tonya Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, ORCID: 0000-0002-1408-7915.

² Öğretim Görevlisi, Trabzon Üniversitesi, Tonya Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, ORCID: 0000-0001-9463-4458.

sistemleri geleneksel klinik odaklı yaklaşımdan uzaklaşarak bireyin gereksinimlerini merkeze alan hasta odaklı bakım anlayışına yönelmiştir. Bu değişimin bir sonucu olarak evde sağlık hizmetleri, toplumun değişen sağlık ihtiyaçlarına yanıt veren ve yeni sağlık anlayışının önemli bir yansıması olarak ortaya çıkmıştır (Kıskaç ve Girgin, 2022).

Artan yaşlı nüfusun yanı sıra kronik hastalıkların yaygınlaşması, sağlık hizmetlerine olan talebin artması, hastane yatak kapasitesinin etkin kullanılması gerekliliği ve bakım maliyetlerindeki yükseliş, evde bakım hizmetlerinin önemini giderek artırmaktadır (Durgun vd., 2020). Bu doğrultuda evde sağlık hizmetleri, bireylerin yaşam kalitesini destekleyen, sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliğine katkı sağlayan ve sağlık sistemlerinin değişen ihtiyaçlarına yanıt veren önemli bir hizmet modeli olarak öne çıkmaktadır.

2. İNFORMAL BAKIM VE YAŞANAN ZORLUKLAR

İnformal bakım; hastalık, engellilik veya yaşlılığa bağlı olarak bireylerin günlük yaşam aktivitelerini sürdürmelerinde ve sağlıklı ilişkili gereksinimlerinin karşılanmasında destek sağlayan, ancak herhangi bir maddi karşılık beklenmeden aile üyeleri, arkadaşlar veya bireyin yakın çevresindeki kişiler tarafından sunulan bakım hizmeti olarak tanımlanmaktadır (Green vd., 2024; Duran, 2024). Literatürde, bakım gereksinimi bulunan bireylerin ihtiyaç duyduğu desteğin büyük ölçüde aile üyeleri ve yakın çevreleri tarafından karşılandığı; informal bakım sorumluluğunun ise toplumsal roller ve bakım verme yükünün dağılımı nedeniyle çoğunlukla kadınlar tarafından üstlenildiği belirtilmektedir (Bahari, 2022; Green vd., 2024).

Evde sağlık hizmetlerinin sürdürülebilir ve etkili bir şekilde yürütülebilmesi, bakım sürecinde bakım vericilerin aktif

rol almasını gerektirmektedir. Özellikle yatağa bağımlı, kronik hastalığı bulunan veya günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak yerine getiremeyen bireylerin temel yaşam gereksinimleri ve tıbbi bakım ihtiyaçları çoğunlukla aile üyeleri tarafından karşılanmaktadır. Aile bireylerinden oluşan bakım vericiler; kendi öz bakım gereksinimlerini karşılamakta zorlanan, sağlık sorunları nedeniyle desteğe ihtiyaç duyan ve fonksiyonel yetersizlikleri bulunan bireylerin bakım sorumluluğunu üstlenen yakınları olarak tanımlanmaktadır (Bekdemir ve İlhan, 2019).

3. BASINÇ YARALARININ BAKIMINDA İHMAL VE TEDAVİYİ BIRAKMA DAVRANIŞI

Evde sağlık hizmetlerinden yararlanan bireylerde en sık görülen komplikasyonlardan biri basınç yaralanmalarıdır (Kathirvel vd., 2021). Literatürde bu yaralanmaların, evde bakım ortamındaki prevalans oranlarının %0–29 arasında değiştiği bildirilmektedir (Şahin vd., 2017).

Bakım vericilerin basınç yaralanması risk faktörlerini, erken dönem belirtilerini ve basınç yaralanmasını önlemeye yönelik stratejileri bilmeleri, bu komplikasyonların gelişiminin önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Basınç yaralanmaları yalnızca bireyin yaşam kalitesini olumsuz etkilemekle kalmayıp, bakım sürecini de daha karmaşık ve uzun süreli hale getiren önemli sağlık sorunlarından biridir. Özellikle evde bakım ortamında basınç yaralarının önlenmesi, takibi ve tedavisi büyük ölçüde hasta ve bakım vericilerin sorumluluğunda yürütülmektedir (Ledger vd., 2020). Basınç yaralarının bakım süreci; düzenli pozisyon değişimi, cilt değerlendirmesi, yara bölgesinin temizliği, uygun pansuman uygulamaları ve enfeksiyon belirtilerinin izlenmesi gibi zaman, bilgi ve beceri gerektiren zahmetli bir süreci kapsamaktadır. Bu nedenle bakım vericilerin yalnızca basınç yaralanmalarını önleme konusunda

değil, aynı zamanda gelişen yaraların uygun şekilde yönetimi ve bakım uygulamalarının sürdürülebilmesi konusunda da yeterli bilgi ve beceriye sahip olmaları gerekmektedir (Farzan vd., 2023).

Basınç yaralanmaları geliştiğinde, koruyucu önlemlerin yetersiz kaldığı durumlarda kapsamlı bir yara bakım planının uygulanması gerekmektedir. Bu planın temel amacı enfeksiyon gelişimini önlemek, yara iyileşmesini hızlandırmak ve hastanın konforunu artırmaktır. Etkili bir yara bakım sürecinin sürdürülebilmesi için sistematik yara değerlendirmesi büyük önem taşımakta olup, bireye özgü tedavi planlarının oluşturulmasına ve iyileşme sürecinin düzenli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır (Kottner vd., 2020). Bu değerlendirme süreci, genellikle haftada en az bir kez veya her pansuman değişimi sırasında gerçekleştirilmekte ve belirli klinik parametrelerin düzenli olarak takip edilmesini içermektedir (Gould vd., 2024).

Evde bakım veren bireylerin karşılaştığı güçlükler çok boyutlu bir yapıya sahiptir. Bu kapsamda bakım vericilerin bilgi ve beceri eksiklikleri, basınç yaralanmalarının erken belirtilerini tanımada yaşadıkları zorluklar, profesyonel sağlık hizmetlerine yeterli düzeyde erişememe durumu, çaresizlik ve tükenmişlik gibi duygusal yükler ile sosyal izolasyon en sık karşılaşılan sorunlar arasında yer almaktadır (Garcia vd., 2019).

Bakım veren bireyin bakım sürecine ilişkin sorumlulukları arttıkça, bakım veren ile bakım alan kişi arasındaki ilişki zamanla tek yönlü, yoğun ve uzun süreli bir zorunluluk haline dönüşebilmekte ve bu durum bakım verenin yaşamını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Qian vd., 2024). Aile bireyine bakım sunmak, manevi tatmin ve görev duygusunun karşılanması gibi olumlu sonuçlar doğurabilse de özellikle uzun süreli ve bakım gereksiniminin yüksek olduğu durumlarda önemli

bir bakım yüküne yol açabilmektedir. Bakım verenin kendi ihtiyaçları ile bakım sürecinin gerektirdiği sorumluluklar arasında dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan olumsuz deneyimler literatürde “bakım veren yükü” olarak tanımlanmaktadır. Bu yük; depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesinde düşüş gibi çeşitli psikososyal sorunlarla ilişkilendirilmektedir (Adelman vd., 2014).

Yara bakımının uzun süreli, düzenli ve dikkat gerektiren bir süreçtir (Can ve Sağbaş, 2023). Özellikle evde bakım ortamında yara bakımının aksatılma riski bulunmaktadır. Bakım veren bireylerin artan sorumlulukları, zaman yönetiminde yaşanan güçlükler, fiziksel ve duygusal tükenmişlik ile bilgi eksiklikleri bir araya geldiğinde yara bakımına ilişkin bazı uygulamaların ihmal edilmesine yol açabilmektedir. Bu durum, literatürde bakım ihmali kapsamında değerlendirilmektedir. Bakım ihmali; bireyin temel bakım gereksinimlerinin yeterli düzeyde karşılanmaması ya da bakımın sürekliliğinin sağlanamaması sonucu ortaya çıkan bir durumdur (Geçdi, 2025). Özellikle kronik yara bakımında ciddi komplikasyon risklerini beraberinde getirmektedir. Bu bağlamda yara bakımının düzenli ve doğru şekilde sürdürülmemesi enfeksiyon gelişimi, iyileşme sürecinin uzaması ve hastanın yaşam kalitesinin azalması gibi olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir. Tüm bu süreç bakım vereni zorlamakta ve tedaviyi aksatma veya bırakmaya neden olabilmektedir.

4. SONUÇ

Dünya genelinde nüfusun yaşlanması ve buna bağlı olarak kronik hastalık yükünün artması, evde bakım hizmetlerinin önemini giderek daha fazla öne çıkarmaktadır. Bu bakımın önemli bir kısmı, hastaların günlük yaşam aktiviteleri ve tıbbi bakımla ilgili ihtiyaçlarının karşılanmasında kilit rol oynayan aile

üyeleri ve yakın çevrelerindeki kişiler gibi resmi olmayan bakım verenler tarafından sağlanmaktadır. Ancak bu kişiler; bilgi ve beceri eksikliği, duygusal yıpranma, sosyal izolasyon ve profesyonel desteğe sınırlı erişim gibi çeşitli zorluklarla karşı karşıyadır. Özellikle basınç yaralarının yönetimi gibi uzun süreli ve yoğun çaba gerektiren bakım süreçleri, bakım verme yükünü ağırlaştırabilir ve bakımın sürdürülebilirliğini tehlikeye atabilir. Yara bakımı sürekli ve titiz bir özen gerektirse de bakım verenlerin karşılaştığı çok yönlü zorluklar bakım süreçlerinde aksamalara ve ihmal durumlarına yol açabilmektedir. Bu nedenle, evde bakımın etkinliğini artırmak adına bakım verenlerin desteklenmesi ve eğitilmesinin yanı sıra, sağlık sistemlerine daha fazla entegre edilmelerinin sağlanması da büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Adelman, R. D., Tmanova, L. L., Delgado, D., Dion, S., & Lachs, M. S. (2014). Caregiver burden: A clinical review. *JAMA*, *311*(10), 1052–1060. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3770>
- Balqis-Ali, N. Z., Jawahir, S., Chan, Y. M., Lim, A. W., Azlan, U. W., Shaffie, S. S. M., Fun, W. H., & Lee, S. W. H. (2024). The impact of long-term care interventions on healthcare utilisation among older persons: a scoping review of reviews. *BMC geriatrics*, *24*(1), 484. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05097-9>
- Bahari, G. (2022). Caregiving burden, psychological distress, and individual characteristics among family members providing daily care to patients with chronic conditions. *Perspectives in Psychiatric Care*, *58*(4), 2043–2049. <https://doi.org/10.1111/ppc.13077>
- Bekdemir, A., & İlhan, N. (2019). Predictors of caregiver burden in caregivers of bedridden patients. *The Journal of Nursing Research*, *27*(3), e24. <https://doi.org/10.1097/JNR.0000000000000297>
- Can, A., & Sağbaş, S. (2023). Yara Bakımı ve Güncel Yaklaşımlar. *Sağlık & Bilim*, *141*.
- Duran, M. E. (2024). Bakım Verme Yükü ve Dindarlık: Hasta Bakıcılar Üzerine Nicel Bir Araştırma. *Bozok Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi*, *26*(26), 153-173. <https://doi.org/10.51553/bozifder.1462423>
- Durgun, H., Turan, N., & Kaya, H. (2020). Evidence-based applications for patient safety in home care: Systematic review. *Journal of Academic Research in Nursing*, *6*(2), 366–374. <https://doi.org/10.5222/jaren.2020.02419>

- Farzan, R., Yarali, M., Mollaei, A., Ghaderi, A., Takasi, P., Sarafi, M., Samidoust, P., Mahdiabadi, M. Z., Firooz, M., Hosseini, S. J., Vajargah, P. G., & Karkhah, S. (2023). A systematic review of caregivers' knowledge of related factors towards pressure ulcer prevention. *International Wound Journal*, 20(10), 3362–3370. <https://doi.org/10.1111/iwj.14152>
- García-Sánchez, F. J., Martínez-Vizcaíno, V., & Rodríguez-Martín, B. (2019). Barriers and facilitators for caregiver involvement in the home care of people with pressure injuries: A qualitative study. *PLOS ONE*, 14(12), e0226359. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226359>
- GEÇDİ, T. (2025). Kronik ruhsal hastalığa sahip bireye yönelik ihmal ve istismarın önlenmesinde bakım verenin rolü. *Türkiye Klinikleri Psychiatric Nursing-Special Topics*, 11(1), 67–72.
- Gould, L. J., Alderden, J., Aslam, R., Barbul, A., Bogie, K. M., El Masry, M., Graves, L. Y., White-Chu, E. F., Ahmed, A., Boanca, K., Brash, J., Brooks, K. R., Cockron, W., Kennerly, S. M., Livingston, A. K., Page, J., Stephens, C., West, V., & Yap, T. L. (2024). WHS guidelines for the treatment of pressure ulcers-2023 update. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 32(1), 6–33. <https://doi.org/10.1111/wrr.13130>
- Green, M. R., Hughes, M. C., Afrin, S., & Vernon, E. (2025). Caregiver policies in the United States: a systematic review. *Journal of public health policy*, 46(1), 22–37. <https://doi.org/10.1057/s41271-024-00529-7>
- Kıskaç, N., & Girgin, B. (2022). Evde Sağlık Hizmetlerinin Dünü, Bugünü ve Hemşirelerin Rolü. *Yoğun Bakım*

Hemşireliği Dergisi, 26(3), 119-123.
<https://izlik.org/JA56YL63XR>

- Kottner, J., Cuddigan, J., Carville, K., Balzer, K., Berlowitz, D., Law, S., Litchford, M., Mitchell, P., Moore, Z., Pittman, J., Sigauco-Roussel, D., Yee, C. Y., & Haesler, E. (2020). Pressure ulcer/injury classification today: An international perspective. *Journal of tissue viability*, 29(3), 197–203.
<https://doi.org/10.1016/j.jtv.2020.04.003>
- Ledger, L., Worsley, P., Hope, J., & Schoonhoven, L. (2020). Patient involvement in pressure ulcer prevention and adherence to prevention strategies: An integrative review. *International Journal of Nursing Studies*, 101, 103449.
<https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.103449>
- Qian, L., Yan, S., Ting, S. T., Han, Z. M., Qi, T. (2024). Complications and psychological impact of pressure ulcers on patients and caregivers. *International Wound Journal*, 21(4), e14836. <https://doi.org/10.1111/iwj.14836>
- Rudnicka, E., Napierała, P., Podfigurna, A., Męczekalski, B., Smolarczyk, R., & Grymowicz, M. (2020). The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*, 139, 6–11.
- Şahin, A. D., Seyrek, S., Ertürk, A., & Artantaş, A. B. (2017). Evde bakım hastalarında bası yaraları ve hastaların demografik özellikleri. *Konuralp Tıp Dergisi*, 9(1).
- TÜİK. (2026). Yaşlı istatistikleri. Türkiye İstatistik Kurumu.

İNFORMAL BAKIM VERİCİLERİN PSİKOLOJİK İYİLİK HALLERİ VE BAKIM - İYİLİK İLİŞKİSİ

Ertuğrul SARI¹

Abdullah USTA²

1. GİRİŞ

İnformal bakım, genellikle sevgi ve sorumluluk temelli yürütülen bir bakım sürecidir. Bu süreç, bakım veren ve bakım alan arasındaki bağı güçlendirebilmekte, bakım verende ise kişisel tatmin ve yaşamda anlam duygusunu destekleyebilmektedir (Litwin ve ark., 2014). Dünya Sağlık Örgütü, informal bakıcıları “sağlık durumu, ileri yaş, engellilik veya kırılganlık nedeniyle yardıma ihtiyaç duyan aile üyelerine, arkadaşlarına veya komşularına bakan kişiler” olarak tanımlar (WHO, n.d.) İnformal bakım vericiler; herhangi bir ücret almaksızın yaşlı, engelli veya kronik hasta bir bireye düzenli bakım, destek ve yardım sağlayan aile üyeleri, akrabalar veya yakın çevre kişileri olarak tanımlanmaktadır (Glasby ve ark., 2021). İnformal bakıcıların önemi, evde sürekli ve kişiselleştirilmiş bakım sağlama yeteneklerinde yatmaktadır ve bu da işlevsel çeşitliliğe sahip kişilerin yaşam kalitesine ve refahına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (Cejalvo ve ark., 2025). Ayrıca, dezavantajlı kişilerin toplum ve sağlık hizmetlerine erişimini optimize etmede, bu hizmetlerin

¹ Öğretim Görevlisi, Trabzon Üniversitesi, Tonya Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, ORCID: 0000-0002-1408-7915.

² Öğretim Görevlisi, Trabzon Üniversitesi, Tonya Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, ORCID: 0000-0001-9463-4458.

sağlanmasında daha fazla verimlilik ve zamanlılık sağlamada vazgeçilmez bir rol oynayan bakım sistemindeki kilit oyuncular olarak da kabul edilmektedirler (Kim ve ark., 2023). İnfomal bakımda, bakıcı ile bakım alan kişi arasındaki ilişki ve bakımın yoğunluğu birbiriyle etkileşim içindedir. Bu etkileşim, bakım verenin psikolojik iyilik halini etkileyen önemli bir süreç oluşturmaktadır (Zhang ve Bennett, 2024). “Bakım verme deneyimiyle ilişkili fiziksel, psikolojik, duygusal, sosyal ve finansal stres faktörlerine çok boyutlu bir yanıt”, bir bakım yükü olarak tanımlanmıştır (Kasuya ve ark., 2000). Objektif bakım yükü, bakım vermeye harcanan zaman miktarına ve gerçekleştirilen görevlere atıfta bulunurken, öznel yük, informal bakıcıların bakım verme görevlerini yerine getirme deneyimlerini gösterir ve bakım vermenin fiziksel, psikolojik, duygusal, sosyal ve/veya finansal sonuçlarına atıfta bulunabilir (Zarit ve ark., 1986; Cao ve Fang, 2020). Çok sayıda çalışma, artan stres seviyelerini, bakım yükünü ve korku ve düşük ruh hali gibi olumsuz duyguları vurgulamaktadır (Nemcikova ve ark., 2023; Labbas ve Stanfors, 2023). Bakım yükünden kaynaklanan informal bakım verenlerin kendi sağlık sorunları, onları genellikle sağlık sisteminin tüketicileri haline getirmektedir (Malki ve ark., 2025). Bu nedenle informal bakım vericilerin psikolojik iyilik halinin korunması ve geliştirilmesi için psikoeğitim, sosyal destek programları ve bakım verici odaklı müdahalelerin yaygınlaştırılması önem taşımaktadır. Diğer bağlamda bakım, bireyin yalnızca fiziksel gereksinimlerini karşılamayı değil, aynı zamanda psikolojik, sosyal ve manevi gereksinimlerine duyarlı bir yaklaşım sergilemeyi de içeren bütüncül bir süreçtir (Watson, 2008). Bu yönüyle bakım, bakım alan bireyin yaşam kalitesini ve iyilik halini desteklerken, bakım veren kişinin de anlam, amaç ve mesleki doyum duygularını güçlendirerek karşılıklı bir iyilik deneyimi oluşturur (Liu ve ark., 2023). Bu nedenle bakım ve iyilik kavramları, birbirini besleyen ve güçlendiren ayrılmaz iki unsur olduğu öngörülmektedir.

2. İNFORMAL BAKIM VERİCİLERİN PSİKOLOJİK İYİLİK HALLERİ

Psikolojik iyilik hali, olumlu işlevsellik, öz gerçekleştirme ve yaşamın zorluklarıyla başa çıkma yeteneği gibi yönleri kapsayan çok yönlü bir kavramdır (Ryff, 1989). Güncel yaklaşımlar, psikolojik iyilik halinin yalnızca olumlu duyguların varlığıyla değil, aynı zamanda öz kabul, özerklik, çevresel hakimiyet ve olumlu kişilerarası ilişkiler gibi bileşenlerle de şekillendiğini vurgulamaktadır. Psikolojik iyilik hali yüksek olan bireylerin stresli yaşam olaylarıyla daha etkili başa çıktıkları, daha güçlü psikolojik dayanıklılık sergiledikleri ve daha yüksek yaşam doyumu bildirdikleri gösterilmiştir (Gautam ve ark., 2024). Bu nedenle psikolojik iyilik hali, bireyin ruh sağlığının önemli bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve günümüzde sağlık araştırmalarında temel sonuç değişkenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir (Wan ve ark., 2025).

İnformal bakım vericiler, kronik hastalık, yaşlılık veya bağımlılık nedeniyle bakım gereksinimi olan bireylerin bakımında temel bir rol üstlenmekte; ancak bu süreç bakım verenlerin psikolojik iyilik halini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (Bongelli ve ark., 2024). Bakım yükünün artması, bakım verenlerde stres, duygusal tükenme ve yaşam doyumunda azalma ile ilişkilendirilirken, yüksek düzeyde algılanan sosyal desteğin psikolojik iyilik halini koruyucu bir etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (Malki ve ark., 2025). Özellikle uzun süreli ve yoğun bakım sorumluluğu üstlenen bireylerde bakım yükünün artması, psikolojik iyilik halinin azalmasına ve destek gereksinimlerinin yükselmesine yol açmaktadır (Kaya Akdoğan ve İlhan, 2024). Buna karşın psikososyal destek programları, çevrimiçi müdahaleler ve sosyal destek odaklı uygulamaların bakım verenlerin psikolojik dayanıklılığını ve iyilik halini geliştirebildiği bildirilmektedir (Ploeg ve ark., 2018).

İnformal bakım vericilerin psikolojik iyilik hali yalnızca bakım yükünden değil, aynı zamanda bakımın süresi, yoğunluğu ve bakım verenin sahip olduğu bireysel ve sosyal kaynaklardan da etkilenmektedir. Boylamsal bir araştırma, bakım saatlerinin belirli bir eşiğin üzerine çıkmasının psikolojik iyilik halinde belirgin bir düşüşe yol açtığını ve bakım yoğunluğunun bakım verenlerin ruh sağlığı üzerinde kritik bir belirleyici olduğunu göstermektedir (Zhang ve Bennett, 2024). Diğer bir çalışmada özellikle uzun süre bakım veren bireylerin daha fazla psikolojik sıkıntı yaşadığı ve daha fazla sağlıksız ruhsal gün bildirdiği belirtilmektedir (Hirsch ve Toler Woodward, 2025). Bununla birlikte, bakım verme deneyiminin yalnızca olumsuz sonuçlar doğurmadığı, bakım rolünün bireylerde anlam duygusu, öz yeterlilik ve kişilerarası yakınlığı artırarak psikolojik iyilik haline olumlu katkılar sağlayabildiği bildirilmektedir (Lee ve ark., 2020). Ancak sosyal izolasyon, yalnızlık ve yetersiz destek sistemleri bakım verenlerin yaşam kalitesini ve psikolojik uyumunu olumsuz yönde etkileyen önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (Kirvalidze ve ark., 2026). Bu nedenle güncel literatürde, bakım verenlerin psikolojik iyilik halinin sürdürülebilmesi için sosyal destek ağlarının güçlendirilmesi, ruh sağlığı hizmetlerine erişimin artırılması ve bakım veren odaklı müdahalelerin yaygınlaştırılması önerilmektedir (Usai ve ark., 2025).

3. BAKIM-İYİLİK İLİŞKİSİ

İyilik, bireyin fiziksel, zihinsel, sosyal ve çevresel boyutlarının birbirleriyle etkileşim içinde olduğu çok boyutlu bir kavramdır. Günümüzde iyilik hâli; olumlu duygular, yaşam doyumu, anlam duygusu ve işlevsellik gibi bileşenlerden oluşan çok boyutlu bir kavram olarak değerlendirilmektedir (Kiefer, 2008). Bakım ise kişinin başkasına duyduğu samimi ilgi,

sorumluluk ve özen temelinde şekillenen ilişki bir eylemdir (Castro ve ark., 2023). Bakım, yalnızca teknik bir müdahale değildir. Bireyin bütüncül ihtiyaçlarını karşılamayı hedefleyen dinamik ve çoğunlukla karşılıklı bir ilişkidir. Bu ilişkide bakım veren ile alan birbirini farklı destek alanlarında karşılıklı olarak etkiler (Ghanbari-Afra ve ark., 2022). Bu bağlamda bakım ve iyilik arasındaki ilişki, bakım veren ile hasta arasında kurulan terapötik ilişkinin niteliğiyle yakından ilişkili olup, bu ilişkinin kalitesi hastaların bakım deneyimlerini, iyilik hâllerini ve tedavi süreçlerine uyumlarını olumlu yönde etkileyen temel bir unsur olarak değerlendirilmektedir (Feo ve ark., 2017). Bakım ve iyilik ilişkisi; insan bakımı bilim, sanat ve insanlığı bir araya getiren, bireyin bütünlüğünü esas alan bir eylem olarak tanımlanmaktadır (Ghanbari-Afra ve ark., 2022). Teorik olarak insan bakım kuramında, bakımı görev odaklı bir eylem değil ahlaki bir ideal olarak konumlandırmakta ve beden-zihin-ruh bütünleşmesini temel alarak hastaların iyilik deneyimini desteklemeyi amaçlamaktadır (Afanso ve ark., 2024).

İnformal bakıcılar; ücret almaksızın, çoğunlukla aile bağı, sevgi veya sorumluluk duygusuyla günlük yaşam aktivitelerinde destek sağlayan eş, çocuk veya diğer aile bireyleri olarak tanımlanmaktadır (Happ ve ark., 2024). Bakım süreci, bireyler arasındaki bağların güçlenmesine, karşılıklı güvenin gelişmesine ve bakım veren açısından kişisel doyumun artmasına katkı sağlayabilmektedir. Bununla birlikte, bakım sorumluluğunun süreklilik göstermesi ve yoğun duygusal emek gerektirmesi, bakım veren bireylerde psikolojik yük, stres, tükenmişlik ve iyilik hâlinde azalma gibi olumsuz sonuçlara da yol açabilmektedir (Cousins-Whitus ve ark., 2024). Bakıcının karşılanmayan ihtiyaçları ise yalnızca bakıcının iyiliğini değil, doğrudan bakım alanının iyiliğini de tehdit etmektedir. Bu durum bakım-iyilik ilişkisinin karşılıklı ve iç içe geçmiş doğasını gözler önüne sermektedir (Usai ve ark., 2025). Psikososyal müdahalelerin ise

yalnızca bireysel destek programlarına kıyasla bakıcılar için daha olumlu sonuçlar ürettiği görülmektedir (McGuigan ve ark., 2024). Bu bulgu, bakım ilişkisinin iyilik üzerindeki çift yönlü etkisini bir kez daha doğrulamaktadır. Nitekim informal bakıcılar; yaş grubu, tanı ve ilişki türü gözetmeksizin kapsamlı ve karmaşık bir bakım süreci yönetmektedir. Bu süreçte destek kaynaklarına erişimde ciddi güçlükler yaşamakta ve karşılanmamış ihtiyaçlarla baş başa kalmaktadır (Neller ve ark., 2024). Bakım vericinin kendi iyiliğini göz ardı ederek sürdürdüğü bu fedakâr rol kişisel, mesleki ve sosyal yaşam alanlarında önemli kayıplara yol açabilmektedir (Le Toullec ve ark., 2025). Sonuç olarak bakım ve iyilik arasındaki ilişki, yalnızca bakım alan bireyin sağlık ve yaşam kalitesini değil, bakım verenin fiziksel, psikolojik ve sosyal iyilik hâlini de kapsayan karşılıklı ve dinamik bir süreçtir. Bu nedenle bakım uygulamalarında hem bakım alanın hem de bakım verenin gereksinimlerinin bütüncül bir yaklaşımla ele alınması, sürdürülebilir bakımın ve optimal iyilik hâlinin sağlanması açısından temel bir gereklilik olarak değerlendirilmektedir.

4. SONUÇ

İnformal bakım vericiler, modern sağlık sistemlerinin ayrılmaz bir parçasını oluşturmaktadır. Bu bağlamda kronik hastalık, yaşlılık ve engellilik gibi durumlarda bakım gereksinimi olan bireylere sundukları kesintisiz ve kişiselleştirilmiş destekle hem birey hem de toplum sağlığına kritik katkılar sağlamaktadır. Bu doğrultuda informal bakım sürecinin bakım veren bireyin psikolojik iyilik hali üzerindeki çok boyutlu etkileri, bakım ile iyilik arasındaki karşılıklı ilişkinin dinamik yapısını gözler önüne sermektedir. Psikolojik iyilik hâli açısından değerlendirildiğinde, artan bakım yükü ve bakım süresi informal bakım vericilerde stres, duygusal tükenme ve yaşam doyumunda azalma ile

ilişkilidir. Bununla birlikte, bakım rolü anlam duygusu, öz yeterlilik ve kişilerarası yakınlık gibi olumlu kazanımlar da sağlayabilmektedir. Bu durum, informal bakım vericilerin yalnızca risk ve yük boyutlarıyla değil, aynı zamanda güç ve dayanıklılık kaynaklarıyla birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bakım ve iyilik ilişkisi açısından değerlendirildiğinde, bakım veren ile bakım alan arasındaki ilişkinin niteliği her iki tarafın da fiziksel, psikolojik ve sosyal iyilik hâlini etkilemektedir. Bakım vericinin karşılanmayan gereksinimleri, sosyal izolasyon ve yetersiz destek ise her iki tarafın iyilik hâlini tehdit eden önemli risk faktörleri olarak öne çıkmakta ve bakım sürecinin karşılıklı doğasını ortaya koymaktadır. Tüm bu bulgular ışığında, sürdürülebilir ve nitelikli bakımın sağlanabilmesi için bakım vericilerin psikolojik destek gereksinimlerinin düzenli olarak değerlendirilmesi, psikososyal müdahalelerin yaygınlaştırılması ve sosyal destek mekanizmalarının güçlendirilmesi gerekmektedir. Bakım vericinin iyilik hâlinin göz ardı edilmesi, uzun vadede hem bakım kalitesini hem de bakım alanının iyilik hâlini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle, bakım veren ve bakım alanının gereksinimlerini birlikte ele alan bütüncül bir yaklaşımın sağlık politikaları ve uygulamalarında önceliklendirilmesi önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Afonso, S. D. R., Padilha, M. I., Neves, V. R., Elizondo, N. R., & Vieira, R. Q. (2024). Critical analysis of the scientific production on Jean Watson's Theory of Human Care. *Revista brasileira de enfermagem*, 77(2), e20230231. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2023-0231>
- Bongelli, R., Busilacchi, G., Pacifico, A., Fabiani, M., Guarascio, C., Sofritti, F., Lamura, G., & Santini, S. (2024). Caregiving burden, social support, and psychological well-being among family caregivers of older Italians: a cross-sectional study. *Frontiers in public health*, 12, 1474967. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1474967>
- Cao, Y., & Yang, F. (2020). Objective and Subjective Dementia Caregiving Burden: The Moderating Role of Immanent Justice Reasoning and Social Support. *International journal of environmental research and public health*, 17(2), 455. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020455>
- Castro, A. R., Arnaert, A., Moffatt, K., Kildea, J., Bitzas, V., & Tsimicalis, A. (2023). "Informal Caregiver" in Nursing: An Evolutionary Concept Analysis. *ANS. Advances in nursing science*, 46(1), E29–E42. <https://doi.org/10.1097/ANS.0000000000000439>
- Cejalvo, E., Martí-Vilar, M., Gisbert-Pérez, J., & Badenes-Ribera, L. (2025). Stress as a Risk Factor for Informal Caregiver Burden. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 13(7), 731. <https://doi.org/10.3390/healthcare13070731>
- Cousins-Whitus, E., Patrick, K., Martin, J., Drost, J., Was, C., & Spitznagel, M. B. (2024). Burden and positive aspects of caregiving: cluster profiles of dementia caregiving experiences. *Aging & mental health*, 28(7), 957–968. <https://doi.org/10.1080/13607863.2023.2288870>

- Feo, R., Rasmussen, P., Wiechula, R., Conroy, T., & Kitson, A. (2017). Developing effective and caring nurse-patient relationships. *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain))* : 1987), 31(28), 54–63. <https://doi.org/10.7748/ns.2017.e10735>
- Gautam, S., Jain, A., Chaudhary, J., Gautam, M., Gaur, M., & Grover, S. (2024). Concept of mental health and mental well-being, it's determinants and coping strategies. *Indian journal of psychiatry*, 66(Suppl 2), S231–S244. https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_707_23
- Ghanbari-Afra, L., Adib-Hajbaghery, M., & Dianati, M. (2022). Human Caring: A Concept Analysis. *Journal of caring sciences*, 11(4), 246–254. <https://doi.org/10.34172/jcs.2022.21>
- Glasby, J., Zhang, Y., Bennett, M. R., & Hall, P. (2021). A lost decade? A renewed case for adult social care reform in England. *Journal of Social Policy*, 50(2), 406–437. doi:10.1017/S0047279420000288
- Happ, M. B., Moss, K. O., Dabbs, A. D., Narby, E., & Song, M. K. (2024). Defining Informal Caregiving and Caregivers for Persons Living With Dementia. *Journal of gerontological nursing*, 50(12), 41–45. <https://doi.org/10.3928/00989134-20241118-05>
- Hirsch, J., & Toler Woodward, A. (2025). Impact of Aspects of Caregiving on Caregiver Mental Health. *Activities, Adaptation & Aging*, 49(4), 564–582. <https://doi.org/10.1080/01924788.2025.2510756>
- Kasuya, R. T., Polgar-Bailey, P., & Takeuchi, R. (2000). Caregiver burden and burnout. A guide for primary care

- physicians. *Postgraduate medicine*, 108(7), 119–123.
<https://doi.org/10.3810/pgm.2000.12.1324>
- Kaya Akdoğan, H., & İlhan, N. (2024). Factors Associated With Caregiver Burden in Family Caregivers of Older Adults: A Cross-Sectional Study. *Florence Nightingale journal of nursing*, 32(3), 254–260.
<https://doi.org/10.5152/FNJN.2024.24090>
- Kiefer R. A. (2008). An integrative review of the concept of well-being. *Holistic nursing practice*, 22(5), 244–254.
<https://doi.org/10.1097/01.HNP.0000334915.16186.b2>
- Kim, B., Wister, A., O'dea, E., Mitchell, B. A., Li, L., & Kadowaki, L. (2023). Roles and experiences of informal caregivers of older adults in community and healthcare system navigation: a scoping review. *BMJ open*, 13(12), e077641. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-077641>
- Kirvalidze, M., Mateo-Abad, M., Beridze, G., Bernal-Alonso, A., Forjaz, M. J., Rodríguez-Blázquez, C., & Calderón-Larrañaga, A. (2026). Quality of life among older informal caregivers in Sweden: the role of loneliness and social isolation. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 35(3), 52. <https://doi.org/10.1007/s11136-025-04156-x>
- Labbas, E., & Stanfors, M. (2023). Does Caring for Parents Take Its Toll? Gender Differences in Caregiving Intensity, Coresidence, and Psychological Well-Being Across Europe. *European journal of population = Revue europeenne de demographie*, 39(1), 18.
<https://doi.org/10.1007/s10680-023-09666-3>
- Le Toullec, E., Le Gagne, A., Leblong, E., Somat, A., & Piette, P. (2025). Assessment of burden and needs of family

caregivers for the elderly, a scoping review. *Frontiers in aging*, 6, 1578911.
<https://doi.org/10.3389/fragi.2025.1578911>

- Lee, Y., Bierman, A., & Penning, M. (2020). Psychological Well-Being Among Informal Caregivers in the Canadian Longitudinal Study on Aging: Why the Location of Care Matters. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 75(10), 2207–2218. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa159>
- Litwin, H., Stoeckel, K. J., & Roll, A. (2014). Relationship status and depressive symptoms among older co-resident caregivers. *Aging & mental health*, 18(2), 225–231. <https://doi.org/10.1080/13607863.2013.837148>
- Liu, C., Marino, V. R., Howard, V. J., Haley, W. E., & Roth, D. L. (2023). Positive aspects of caregiving in incident and long-term caregivers: Role of social engagement and distress. *Aging & mental health*, 27(1), 87–93. <https://doi.org/10.1080/13607863.2021.2000935>
- Malki, S. T., Johansson, P., Andersson, G., Andréasson, F., & Mourad, G. (2025). Caregiver burden, psychological well-being, and support needs among Swedish informal caregivers. *BMC public health*, 25(1), 867. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-22074-y>
- McGuigan, K., Laurente, G., Christie, A., Carswell, C., Moran, C., Yaqoob, M. M., Bolton, S., Mullan, R., Rej, S., Gilbert, P., McKeaveney, C., McVeigh, C., Tierney, C., Reid, J., Walsh, I., Forbes, T., & Noble, H. (2024). Effectiveness of interventions for informal caregivers of people with end-stage chronic illness: a systematic review. *Systematic reviews*, 13(1), 245. <https://doi.org/10.1186/s13643-024-02641-x>

- Neller, S. A., Hebdon, M. T., Wickens, E., Scammon, D. L., Utz, R. L., Dassel, K. B., Terrill, A. L., Ellington, L., & Kirby, A. V. (2024). Family caregiver experiences and needs across health conditions, relationships, and the lifespan: a Qualitative analysis. *International journal of qualitative studies on health and well-being*, 19(1), 2296694. <https://doi.org/10.1080/17482631.2023.2296694>
- Nemcikova, M., Katreniakova, Z., & Nagyova, I. (2023). Social support, positive caregiving experience, and caregiver burden in informal caregivers of older adults with dementia. *Frontiers in public health*, 11, 1104250. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1104250>
- Ploeg, J., Ali, M. U., Markle-Reid, M., Valaitis, R., Bartholomew, A., Fitzpatrick-Lewis, D., McAiney, C., & Sherifali, D. (2018). Caregiver-Focused, Web-Based Interventions: Systematic Review and Meta-Analysis (Part 2). *Journal of medical Internet research*, 20(10), e11247. <https://doi.org/10.2196/11247>
- Ryff, C. D. (1989). Happiness is everything, or is it? Explorations on the meaning of psychological well-being. *Journal of personality and social psychology*, 57(6), 1069.
- Usai, M., Sguanci, M., De Benedictis, A., Piredda, M., & De Marinis, M. G. (2025). Caring for the Informal Caregivers: Systematic Review of Unmet Needs in Palliative Care. *Nursing open*, 12(11), e70343. <https://doi.org/10.1002/nop2.70343>
- Watson, J. (2008) *Nursing: The Philosophy and Science of Caring*. Revised Edition, University Press of Colorado, Boulder.

- World Health Organization. (n.d.) Caregiver. [(accessed on 10 June 2026)]. Available online: <https://www.who.int/health-topics>
- Zarit, S. H., Todd, P. A., & Zarit, J. M. (1986). Subjective burden of husbands and wives as caregivers: a longitudinal study. *The Gerontologist*, 26(3), 260–266. <https://doi.org/10.1093/geront/26.3.260>
- Zhang, Y., & Bennett, M. R. (2024). Insights Into Informal Caregivers' Well-being: A Longitudinal Analysis of Care Intensity, Care Location, and Care Relationship. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 79(2), gbad166. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbad166>

SWIMMING, THE VESTIBULAR SYSTEM AND BRAIN ADAPTATION

Halit KOL¹

Cemile AVCI AKAN²

1. INTRODUCTION

Physical exercise is a powerful environmental stimulus that induces significant structural and functional changes in the central nervous system (CNS) beyond the musculoskeletal system. It is well established that regular aerobic exercise supports neuroplasticity, improves cognitive function, and provides neuroprotective effects against age-related neurodegenerative processes. The literature indicates that exercise-induced adaptations are particularly pronounced in brain regions associated with learning, memory, and spatial navigation (Cotman & Berchtold, 2002; Erickson et al., 2011).

Swimming, a type of aerobic exercise, involves multidimensional sensory inputs unique to the aquatic environment, unlike other physical activities. The rhythmic movements in water, constant balance control, changes in direction, and head rotations lead to intense activation of the vestibular system. This dynamic structure demonstrates that swimming is not merely an activity that enhances cardiovascular capacity; it provides a unique neurobiological stimulation model that influences sensorimotor integration and brain plasticity.

¹ Doktora Öğrencisi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Yaşar Doğu Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi, ORCID: 0009-0002-9899-955X.

² Öğretim Görevlisi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Alaçam Meslek Yüksekokulu, Büro Hizmetleri ve Sekreterlik Bölümü, ORCID: 0000-0002-8436-438X.

The vestibular system is a fundamental sensory system involved in the perception of head movements, control of postural balance, and maintenance of spatial orientation. Information obtained from the semicircular canals and otolithic organs (utricle and saccule) in the inner ear is processed by being integrated into a broad central network involving the brainstem, cerebellum, thalamus, parietal cortex, insula, and hippocampus. This extensive network of connections confirms that vestibular inputs play critical roles not only in motor coordination but also in higher-order cognitive processes such as spatial awareness, navigation, and spatial memory (Brandt et al., 2005; Smith, 2017).

It has been reported that impairments in vestibular function are associated with reduced navigational abilities, spatial memory problems, and hippocampal atrophy. It has been suggested that the intense vestibular stimulation experienced during swimming may trigger neuroplastic changes and adaptive reorganization in the hippocampus, cerebellum, and sensorimotor networks.

In this section, the effects of swimming exercise on the vestibular system and brain organization will be discussed in light of the current literature, focusing on neuroplasticity, spatial memory, neuroimaging findings, and clinical implications.

2. SWIMMING AND VESTIBULAR STIMULATION

Swimming is a complex sensorimotor activity that, due to the hydrodynamic structure of the aquatic environment, requires constant postural control, bilateral coordination, and repetitive head rotations. In particular, the rhythmic head movements in freestyle and backstroke techniques continuously activate the semicircular canals; meanwhile, the body's horizontal position in

water alters the perception of gravity, necessitating the reorganization of inputs from the otolith organs. This situation causes the vestibular system to carry out an intensive sensory integration process during swimming (Hitier, Besnard, & Smith, 2014; Smith, 2017).

It is known that regular aerobic exercise supports sensorimotor integration and facilitates neuroplasticity. It is believed that the unique stimulation pattern created by swimming contributes to motor learning and sensorimotor adaptation processes in regions such as the cerebellum, parietal cortex, and hippocampus by enhancing the interaction between the vestibular system and motor networks (Figure 1). Thus, swimming provides a holistic neurobiological stimulation that not only enhances balance mechanisms but also modulates brain networks associated with spatial awareness and cognitive processes (Hitier et al., 2014).

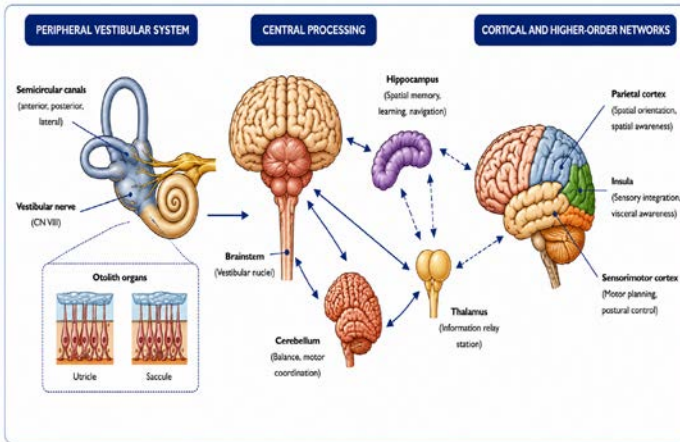


Figure 1. Potential effects of vestibular inputs on central nervous system networks during swimming.

3. BRAIN PLASTICITY, HIPPOCAMPUS, AND SPATIAL MEMORY

Brain plasticity refers to the capacity of the central nervous system (CNS) to undergo structural and functional changes in response to environmental stimuli through mechanisms such as neurogenesis, synaptic remodeling, dendritic organization, and functional connectivity. Aerobic exercise has been shown to exert systemic effects on cognitive performance and brain health by increasing cerebral blood flow, supporting neurotrophic mechanisms, and enhancing synaptic plasticity (Ben Ezzdine et al., 2025).

The hippocampus, which plays a central role in learning, episodic memory, and spatial navigation, is one of the medial temporal lobe structures most sensitive to neuroplasticity. Among the hippocampal Cornu Ammonis (CA) subfields, CA1, CA3, and the dentate gyrus (DG) are known to have critical roles in spatial memory processes. For instance, excitatory cholecystokinin neurons in the CA3 region have regulatory roles in navigation learning. Considering the direct connections between the vestibular system and hippocampal networks, the spatial orientation demands imposed by swimming may directly support adaptive changes within these regions (Huang, Baset, & Bello, 2025).

Experimental studies further confirm that swimming exercise optimizes hippocampal plasticity at the cellular level. Swimming has been shown to reduce neuroinflammation, suppress oxidative stress, and preserve spatial memory against stress-induced neurodegenerative alterations by alleviating depression-like behaviors in chronic stress models. In addition, six weeks of swimming exercise in diabetic models increased brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in the hippocampal CA1 region and improved memory performance,

whereas combined aquatic exercise in aging models supported neuronal plasticity and demonstrated protective effects against age-related cognitive decline. These findings indicate that swimming strongly modulates hippocampal organization and cognitive reserve as an environmental stimulus (Sulastri, 2025).

4. NEUROIMAGING FINDINGS

Advanced neuroimaging techniques, including Magnetic Resonance Imaging (MRI), Diffusion Tensor Imaging (DTI), and functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), have made it possible to visualize the micro- and macro-level effects of swimming exercise on brain architecture, white matter integrity, and functional network organization. Systematic evaluations have demonstrated that neural efficiency and sensorimotor adaptation processes become more pronounced in swimmers, particularly in brain regions responsible for motor coordination, balance control, and spatial orientation (Figure 2). In studies comparing land- and water-based exercises, swimming has been highlighted for its beneficial effects on cognitive functions and neural organization, supporting the unique role of the aquatic environment in sensorimotor integration (Gkintoni, Sortwell, & Vantarakis, 2024).



Figure 2. Potential neurobiological effects of swimming exercise on vestibular activation, brain plasticity, and functional brain networks.

DTI findings indicate that professional swimmers exhibit significant adaptive reorganization in white matter pathways associated with interhemispheric communication and motor coordination. Microstructural alterations have particularly been identified in the internal capsule and corpus callosum of elite swimmers. Resting-state functional MRI (fMRI) studies have further demonstrated differences in functional connectivity density within sensorimotor networks and spatial processing regions in swimmers compared to land-based athletes. These changes are considered to result from the high vestibular and motor demands associated with swimming (Serra et al., 2022).

5. COGNITIVE AND CLINICAL EFFECTS

The neuroplastic and sensorimotor effects of swimming exercise translate into measurable cognitive benefits at the clinical level. Regular swimming has been reported to exert significant positive effects on attention, executive functions, learning processes, and emotional regulation. By modulating inflammatory pathways and providing neuroprotective effects, swimming may serve as a therapeutic strategy for preserving cognitive reserve and supporting central nervous system (CNS) plasticity in neurodegenerative and metabolic disorders.

In addition, the supportive role of swimming in developmental neuropsychology has also attracted increasing attention. In children diagnosed with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), regular swimming exercise has been shown to improve executive functions and behavioral performance. These findings suggest that swimming may optimize cognitive regulation and behavioral control mechanisms across different age groups (Luan et al., 2019).

6. CONCLUSION

Current literature indicates that swimming is not merely a sport that supports systemic physiology, but rather a complex neurobiological stimulation model capable of inducing multidimensional adaptations within the central nervous system (CNS) through vestibular pathways, sensorimotor networks, and hippocampal connections. The unique kinematic properties of the aquatic environment distinguish swimming from other aerobic exercises and contribute to structural and functional modifications in brain plasticity, white matter integrity, and functional connectivity (Askari et al., 2024; Kooshki, Rezeai-Farimani, Moradpour, Baradaran Rahimi, & Askari, 2025; Safari et al., 2025; Xie et al., 2022).

Nevertheless, evidence-based multimodal neuroimaging studies directly investigating the central mechanisms of swimming—particularly hippocampal subfields and vestibular network interactions—in human populations remain limited. Future studies employing advanced diffusion MRI protocols, functional connectivity analyses, and long-term prospective follow-up designs may further elucidate the neural mechanisms underlying swimming-induced adaptations. Overall, swimming should be considered a promising neuroplasticity-based strategy with substantial potential for clinical neuroscience, cognitive health, and neurological rehabilitation.

REFERENCES

- Askari, R., NasrAbadi, M., Haghghi, A. H., Mahin, M. J., Somayeh, R., & Pusceddu, M. (2024). Effect of combined training in water on hippocampal neuronal Plasticity and memory function in healthy elderly rats. *AIMS Neurosci*, *11*(3), 260–274. doi:10.3934/Neuroscience.2024017
- Ben Ezzdine, L., Dhahbi, W., Dergaa, I., Ceylan, H. İ., Guelmami, N., Ben Saad, H., . . . El Omri, A. (2025). Physical activity and neuroplasticity in neurodegenerative disorders: a comprehensive review of exercise interventions, cognitive training, and AI applications. *Frontiers in Neuroscience, Volume 19 - 2025*. doi:10.3389/fnins.2025.1502417
- Brandt, T., Schautzer, F., Hamilton, D. A., Brüning, R., Markowitsch, H. J., Kalla, R., . . . Strupp, M. (2005). Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain*, *128*(11), 2732–2741. doi:10.1093/brain/awh617
- Cotman, C. W., & Berchtold, N. C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci*, *25*(6), 295–301. doi:10.1016/s0166-2236(02)02143-4
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., . . . Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(7), 3017–3022. doi:doi:10.1073/pnas.1015950108
- Gkintoni, E., Sortwell, A., & Vantarakis, A. (2024). Neural Efficiency and Sensorimotor Adaptations in Swimming Athletes: A Systematic Review of Neuroimaging and

Cognitive–Behavioral Evidence for Performance and Wellbeing. *Brain Sciences*, 16(1), 116. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2076-3425/16/1/116>

Hitier, M., Besnard, S., & Smith, P. F. (2014). Vestibular pathways involved in cognition. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, Volume 8 - 2014. doi:10.3389/fnint.2014.00059

Huang, F., Baset, A., & Bello, S. T. (2025). Excitatory cholecystokinin neurons in CA3 area regulate the navigation learning and neuroplasticity. In: eLife Sciences Publications, Ltd.

Kooshki, M., Rezeai-Farimani, R., Moradpour, A., Baradaran Rahimi, V., & Askari, V. R. (2025). How Swimming Modulates Inflammatory Pathways in Pain, Neurodegenerative, and Metabolic Disorders. *Brain Sci*, 15(10). doi:10.3390/brainsci15101121

Luan, X., Tian, X., Zhang, H., Huang, R., Li, N., Chen, P., & Wang, R. (2019). Exercise as a prescription for patients with various diseases. *J Sport Health Sci*, 8(5), 422–441. doi:10.1016/j.jshs.2019.04.002

Safari, M. A., Koushkie Jahromi, M., Aligholi, H., Rezaei, R., Zeraatpisheh, Z., Foroozan, P., & Separdanasab, A. (2025). Swimming Training Prevents Stress-Induced Spatial Memory Impairment by Reducing Neurodegenerative Changes in Hippocampus. *Biochemistry Research International*, 2025, 9980466. doi:10.1155/bri/9980466

Serra, L., Petrosini, L., Mandolesi, L., Bonarota, S., Balsamo, F., Bozzali, M., . . . Gelfo, F. (2022). Walking, Running, Swimming: An Analysis of the Effects of Land and Water Aerobic Exercises on Cognitive Functions and Neural

Substrates. *Int J Environ Res Public Health*, 19(23).
doi:10.3390/ijerph192316310

Smith, P. F. (2017). The vestibular system and cognition. *Current Opinion in Neurology*, 30(1), 84–89.
doi:10.1097/wco.0000000000000403

Sulastri, N. M., Sony Wibisono Laswati, Hening. (2025). Six Weeks of Swimming Exercise Improve Memory and Brain Derived Neurotrophic Factor in CA1 Hippocampus of Diabetic Rats. *Bahrain Medical Bulletin*, 47(1), 2777–2783.

Xie, Y., Wu, Z., Sun, L., Zhou, L., Xiao, L., Wang, H., & Wang, G. (2022). Swimming exercise reverses chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behaviors and alleviates neuroinflammation and collapsing response mediator protein-2-mediated neuroplasticity injury in adult male mice. *Neuroreport*, 33(6), 272–282. doi:10.1097/wnr.0000000000001779

İNEKLERDE FOLİKÜLER GELİŞİMİN NÖROENDOKRİN, METABOLİK, İNTRAFOLİKÜLER KONTROLÜ VE KLİNİK DEĞERLENDİRMESİ

Şifanur AYDIN¹

Vefa TOHUMCU²

1. GİRİŞ

İneklerde üreme performansı, postpartum dönemde foliküler dinamiklerde meydana gelen değişim ve bozukluklardan en fazla etkilenen fizyolojik süreçlerin başında gelmektedir (Alward ve ark., 2023). Son yıllarda süt veriminin artırılmasına yönelik uygulanan yoğun genetik seleksiyon programları, yalnızca üretim kapasitesinde değil, aynı zamanda foliküler gelişimi doğrudan etkileyen metabolik ve endokrin mekanizmalarda da önemli değişikliklere yol açmıştır. Bu durum, modern süt sığırcılığı işletmelerinde üreme yönetiminin daha karmaşık ve çok yönlü bir yapıya dönüşmesine neden olmuştur (Alward ve ark., 2023; Fricke ve Wiltbank, 2022; Mekuriaw, 2023). Foliküler gelişimin düzenlenmesine yönelik geleneksel yaklaşım, uzun yıllar boyunca hipotalamo-hipofizer-gonadal (HHG) aksın farmakolojik yöntemlerle kontrol edilmesine dayanmıştır. Ancak günümüzde elde edilen bulgular, foliküler büyüme ve gelişimin yalnızca bu eksen tarafından belirlenmediğini, aksine çok sayıda düzenleyici mekanizmanın eş

¹ Dr., Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi, ORCID: 0000-0002-8332-0514

² Dr. Öğr. Üyesi., Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi, ORCID: 0000-0003-4062-7513.

zamanlı etkileşimi sonucunda şekillendiğini açıkça ortaya koymaktadır (Fortune ve ark., 2004).

Foliküler gelişim ve dominant folikül seçiminin başarısı; hipotalamo-hipofizer eksenden kaynaklanan nöroendokrin sinyallerin, hayvanın metabolik durumunun ve folikül mikroçevresinde gerçekleşen parakrin ile otokrin etkileşimlerin bütüncül etkisi altında belirlenmektedir. Negatif enerji dengesinin ovaryan aktivite üzerindeki baskılayıcı etkileri, dominant folikül seçimi ve devamlılığında kritik rol üstlenen intrafoliküler insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi ile steroidogenez üzerinde düzenleyici etkiler gösteren ovaryan sempatik innervasyon arasındaki karmaşık ilişkiler, foliküler fizyolojinin tek yönlü bir bakış açısıyla değerlendirilemeyeceğini göstermektedir. Bu nedenle foliküler fonksiyonların anlaşılabilmesi için nöroendokrin, metabolik ve lokal düzenleyici mekanizmaların bir arada ele alındığı çok boyutlu bir yaklaşım gerekmektedir (Butler, 2003; Fortune ve ark., 2004; Garcia-Guerra ve ark., 2018; Naniwa ve ark., 2013; Leonardi ve ark., 2022).

Bu bölümde, ovaryan aktivitenin düzenlenmesinde görev alan nöroendokrin, metabolik ve intrafoliküler kontrol mekanizmaları ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Ayrıca bu fizyolojik süreçlerin klinik uygulamalara yansımaları; utero-ovaryan kan akımının değerlendirilmesi, ovaryan rezervin belirlenmesinde kullanılan biyobelirteçler ve sürü düzeyinde üreme performansının yönetimine yönelik karar mekanizmaları çerçevesinde tartışılacaktır.

2. FOLİKÜLER DALGA DİNAMİĞİNİN FİZYOLOJİSİ

İnekler monoovulatar türlerdir ve yaklaşık 21 günlük östrus siklusu boyunca genellikle iki veya üç foliküler dalga gösterirler. Her foliküler dalga, dolaşımdaki FSH

konsantrasyonunda meydana gelen geçici bir yükselişle başlar. Bu yükseliş, yaklaşık 4 mm çapa ulaşan folikül kohortunun ortaya çıkışıyla eş zamanlıdır (Adams ve ark., 1992). Kohort içerisindeki foliküller büyüdükçe östradiol ve inhibin salgılar. Bu hormonlar FSH düzeylerinin azalmasına katkı sağlar. Aynı dönemde intrafoliküler IGF sistemi aktive olur ve dominant folikülün seçilmesinde önemli rol oynar (Fortune ve ark., 2004; Mihm ve Evans, 2008). FSH konsantrasyonu azaldıkça yalnızca bir folikül büyümesini sürdürür ve dominant folikül haline gelir. Diğer foliküller ise gerilemeye başlar. Bu aşamada granüloza hücrelerinde LH reseptörlerinin ortaya çıkması, folikülün FSH bağımlı büyümeden LH desteğine duyarlı bir gelişim evresine geçmesini sağlar. Folikül deviasyonu veya seleksiyonu olarak tanımlanan süreç de bu dönemde gerçekleşir (Fortune ve ark., 2004; Mihm ve Evans, 2008).

Deviasyonun zamanlaması oldukça karakteristiktir. Foliküler dalga çıkışından yaklaşık 2–3 gün sonra ve dominant folikülün 7–8,5 mm çapa ulaşmasıyla ortaya çıkar (Ginther, 2016). Bu çap eşiğinin folikül seleksiyonu açısından kritik öneme sahip olduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Haughian ve ark. (2013), GnRH antagonisti Acyline uygulamasının LH pulslarını baskıladığını ve foliküler büyümeyi yaklaşık 8,5 mm çapta durdurduğunu bildirmiştir. Bu koşullarda dominant folikül gelişimi gerçekleşmemiştir. Buna karşılık, hCG uygulamasıyla LH benzeri etkinliğin yeniden sağlanması deviasyonu ve dominant folikül büyümesini tekrar başlatmıştır. Bu bulgular, 7–8,5 mm çap aralığının folikül seleksiyonunda kritik bir geçiş dönemi olduğunu göstermektedir. Yeterli LH desteğini sürdüremeyen subordinat foliküller ise giderek atreziye yönelmektedir.

Dominant folikülün kaderi, bulunduğu endokrin ortam ve siklusun evresi tarafından belirlenir. Luteal fazda yüksek progesteron konsantrasyonları ovulasyonu baskılar (Fortune ve

ark., 2004; Ireland ve ark., 2000). Luteolizisin ardından ise dominant folikül preovulatar özellikler kazanır ve ovulasyona hazırlanır (Wiltbank ve Pursley, 2014). Bu dalga modeli, günümüzde foliküler gelişimin hormonal olarak yönlendirilmesine dayanan tüm senkronizasyon ve üreme yönetimi programlarının fizyolojik temelini oluşturmaktadır (Garcia-Guerra ve ark., 2018; Ginther, 2016).

3. FSH–LH GEÇİŞİ VE KLİNİK YANSIMALARI

Granüloza hücrelerinde FSH, büyüyen foliküllerde proliferasyonu ve aromataz aktivitesini destekleyen temel gonadotropindir. Bu nedenle tek bir dominant folikülün seçimi, yalnızca folikülün intrinsek özellikleriyle açıklanabilecek bir olay olmayıp, FSH düzeylerindeki düşüşle şekillenen seçim baskısının bir sonucudur. Süreç, FSH düzeylerindeki azalmayla ortaya çıkan seçim baskısının bir sonucudur. Dolaşımdaki FSH konsantrasyonu düştükçe, yalnızca düşük FSH ortamında gelişimini sürdürebilen foliküller varlığını koruyabilmektedir. Bu avantaj, yeterli LH reseptörü kazanılması ve LH'ya duyarlılığın artmasıyla ilişkilidir. Sonuçta yalnızca bu özellikleri taşıyan folikül dominant hale gelmektedir (Ireland ve ark., 2000). Bu fizyolojik değişim, deviasyon döneminde uygulanan ekzojen gonadotropinlerin foliküler gelişimi neden etkileyebildiğini de açıklamaktadır. Deviasyon öncesinde verilen ekzojen FSH, dominant folikül seçimini geciktirebilmekte ve birden fazla folikülün büyümesini sürdürmesine olanak sağlayabilmektedir. Süperovulasyon protokollerinin temelinde de bu mekanizma yer almaktadır (Fortune ve ark., 2004).

FSH-LH geçişinin klinik önemi, senkronizasyon programlarının başarısında açık şekilde görülmektedir. Özellikle Ovsynch protokolünde ilk GnRH enjeksiyonuna alınan ovulatar yanıt, sonraki olayların seyrini önemli ölçüde etkilemektedir. İlk

GnRH uygulamasına ovulasyonla yanıt veren ineklerde yeni oluşan korpus luteumdan salgılanan progesteron, preovulatar dönemde dolaşımdaki P4 düzeylerini yükseltmektedir. Bu hormonal ortamın oosit ve embriyo kalitesini desteklediği, aynı zamanda takip eden foliküler dalganın daha düzenli gelişmesine katkı sağladığı bildirilmektedir (Silva ve ark., 2023).

Buna karşılık, ilk GnRH uygulaması sırasında fonksiyonel bir korpus luteumun bulunması ve yüksek progesteron konsantrasyonlarının varlığı, hipofizin GnRH'ya verdiği yanıtı baskılayabilmektedir. Bunun sonucunda LH salınımı zayıflamakta ve ovulasyon oranları düşmektedir. Vasconcelos ve ark. (1999), ilk GnRH uygulamasına ovulasyonla yanıt veren sütçü ineklerde ikinci GnRH uygulamasına senkronizasyon oranının %92 olduğunu, yanıt vermeyenlerde ise bu oranın %79'a düştüğünü bildirmiştir. Aynı çalışmada, siklusun ortasında başlatılan protokollerde daha küçük ovulatar foliküllerin geliştiği ve gebelik oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, ilk GnRH uygulamasına verilen ovulatar yanıtın yalnızca foliküler senkronizasyonu değil, sonraki hormonal ortamı ve fertilitate sonuçlarını da etkilediğini göstermektedir (Vasconcelos ve ark., 1999; Silva ve ark., 2023).

4. İNTRAFOLİKÜLER DÜZENLEYİCİ AĞLAR: IGF SİSTEMİ, BMP'LER VE LİPİD SİNYAL YOLAKLARI

Gonadotropinler foliküler gelişimin temel düzenleyicileri arasında yer alsa da dominant folikül seçimi yalnızca gonadotropik uyarılarla açıklanamaz. Bu süreç, dolaşımdaki FSH düzeylerindeki küçük değişimlerle tetiklenen ve büyük ölçüde folikül içerisinde şekillenen karmaşık düzenleyici mekanizmaların sonucudur (Rivera ve Fortune, 2003). Bu mekanizmalar içinde intrafoliküler IGF sistemi, folikülün

büyümesi ve dominantlık kazanmasında merkezi bir konuma sahiptir.

IGF sisteminin önemli bileşenlerinden biri olan gebelikle ilişkili plazma proteini A (PAPP-A), başta IGFBP-4 ve IGFBP-5 olmak üzere çeşitli IGF bağlayıcı proteinleri parçalayarak serbest IGF miktarını artırmaktadır. Böylece granüloza hücrelerinin FSH'ye duyarlılığı artmakta ve östradiol sentezi desteklenmektedir (Conover, 2012; Rivera ve Fortune, 2003). Dominant foliküllerde IGFBP-5 proteolizinin belirgin, subordinat foliküllerde ise oldukça sınırlı olması, bu sistemin folikül seçiminde aktif rol oynadığını göstermektedir (Rivera ve Fortune, 2003).

Bu yerel mekanizmalar, hayvanın metabolik durumundan bağımsız değildir. Postpartum dönemde görülen negatif enerji dengesi hepatic IGF-1 sentezini azaltmakta ve dolaşımdaki IGF/IGFBP profilini değiştirmektedir. Sonuç olarak intrafoliküler IGF sistemi zayıflamakta ve foliküler gelişim olumsuz etkilenebilmektedir. Düşük enerji durumunun hem serum IGF-1 konsantrasyonlarını hem de kan ile foliküler sıvı arasındaki IGF-1 ilişkisini değiştirebildiği bildirilmiştir (Butler, 2003; Schiffers ve ark., 2024).

Foliküler gelişimin düzenlenmesinde yalnızca gonadotropinler ve IGF sistemi görev almaz. Oosit kaynaklı büyüme faktörleri de bu süreçte önemli işlevlere sahiptir. BMP-15 ve GDF-9, granüloza hücrelerinin proliferasyon ve diferansiyasyonunu düzenleyerek folikülün gonadotropinlere verdiği yanıtı şekillendirmektedir. Özellikle yüksek fertilitate gösteren ruminant çalışmalarından elde edilen veriler, bu faktörlerin folikül seçimi, dominantlığın daha küçük çaplarda kazanılması ve çoklu dominant folikül gelişimi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, foliküler gelişimin yalnızca endokrin sinyallerle değil, oosit ile somatik hücreler

arasındaki karşılıklı iletişimle de düzenlendiğini göstermektedir (Garcia-Guerra ve ark., 2018).

Foliküler mikroçevrenin metabolik boyutu, yüksek verimli süt sığırlarında ayrıca önem kazanmaktadır. Laktasyonun zirve döneminde artan yem tüketimi ve hepatik kan akımı, östradiol ve progesteron gibi steroid hormonların metabolik klirensini hızlandırmaktadır. Bunun sonucunda dolaşımdaki steroid konsantrasyonları azalmakta ve foliküler ile uterin ortamın hormonal yapısı değişebilmektedir. Bu değişiklikler oosit kalitesini ve foliküler gelişimi olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Butler, 2003; Sangsritavong ve ark., 2002). Ayrıca yüksek süt verimi ile spontan çoklu ovulasyon sıklığı arasında pozitif bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (Lopez ve ark., 2005). Bu nedenle yüksek verimli sürülerde foliküler kalite değerlendirilirken yalnızca gonadotropin profiline odaklanmak yeterli değildir. Büyüme faktörleri, metabolik durum ve intrafoliküler mikroçevre de birlikte değerlendirilmelidir.

5. PROGESTERON, OOSİT KALİTESİ VE ERKEN EMBRİYONİK YETERLİLİK

Foliküler gelişimi düzenleyen metabolik ve intrafoliküler mekanizmalar yalnızca dominant folikülün seçimini değil, ovulasyon sonrasında şekillenen embriyonik gelişim sürecini de etkilemektedir. Bu süreçte dolaşımdaki progesteron (P4) konsantrasyonu önemli bir yer tutmaktadır. Nitekim ovulatuar folikülün gelişim dönemi boyunca ölçülen P4 düzeyleri, gebelik başına tohumlama (P/AI) oranlarıyla yakından ilişkilidir ve fertilitiyi belirleyen başlıca faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (Pursley ve Martins, 2011; Wiltbank ve ark., 2014).

Foliküler gelişim sırasında düşük progesteron konsantrasyonları, LH nabız frekansının artmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda dominant folikül daha uzun süre gonadotropin etkisi altında kalmakta ve foliküler persistans geliştirebilmektedir. Bu durumun oosit kalitesinde azalma ve fertilitate kaybı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Cerri ve ark., 2009). Buna karşılık, preovulatuvar dönemde yeterli progesteron düzeylerinin sağlanması hem oosit kalitesini hem de gebelik oranlarını desteklemektedir (Loneran ve Sánchez, 2020).

Progesteronun etkileri yalnızca ovaryumla sınırlı değildir. Ovulasyondan sonraki erken dönemde yeterli P4 konsantrasyonları, endometriyumda meydana gelen moleküler değişimleri konseptus gelişimini destekleyecek yönde şekillendirmektedir. Histotrof bileşimi ve uterus lümeninin biyokimyasal ortamı buna bağlı olarak değişmekte, konseptusun büyümesi ve uzaması hızlanmaktadır. Buna karşılık düşük progesteron düzeyleri bu değişimlerin zamanlamasını geciktirmekte ve uterusun gelişen konseptusu destekleme kapasitesini azaltmaktadır (Loneran ve Sánchez, 2020; Spencer ve ark., 2016). Düşük progesteron ortamında gelişen foliküllerden elde edilen embriyoların daha sınırlı gelişim potansiyeline sahip olduğunu gösteren in vivo çalışmalar da bu görüşü desteklemektedir (Denicol ve ark., 2012). Dolayısıyla progesteronun etkisi yalnızca ovulasyonun gerçekleşmesiyle sınırlı olmayıp, erken embriyonik gelişimin başarısına kadar uzanmaktadır.

Sütçü ineklerde bu tabloyu etkileyen önemli bir metabolik özellik bulunmaktadır. Laktasyon döneminde artan hepatik kan akımı, steroid hormonların metabolik klirensini hızlandırmaktadır. Bu nedenle sütçü ineklerde dolaşımdaki progesteron konsantrasyonları, laktasyonda olmayan hayvanlara göre genellikle daha düşük seyretmektedir (Sangsritavong ve ark., 2002; Wiltbank ve ark., 2014). Bu fizyolojik durum,

özellikle sabit zamanlı suni tohumlama programlarında progesteron desteğinin neden önemli olduğunu açıklayan temel mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmektedir (Wiltbank ve ark., 2014).

6. NÖROENDOKRİN SANTRAL DÜZENLEME: KİSSPEPTİN VE GNRH PULSATİLİTESİ

Foliküler gelişimin nöroendokrin kontrolünde, GnRH pulsatilitesinin temel düzenleyicilerinden biri kisspeptin sistemidir. KISS1 gen ürünü olan kisspeptin, KISS1R reseptörü aracılığıyla hipotalamik GnRH nöronlarını uyararak gonadotropin sekresyonunun düzenlenmesine katkı sağlamaktadır. Sığırlarda intravenöz Kp-10 uygulamasının etkisinin GnRH reseptör antagonisti cetorelix ile baskılanabilmesi, kisspeptinin periferal etkilerinin GnRH sentezinden çok önceden sentezlenmiş GnRH'nın salınımı üzerinden gerçekleştiğini düşündürmektedir. Bu durum, kan-beyin bariyeri dışında bulunan sinir terminallerinden GnRH salınabileceği yönündeki görüşü de desteklemektedir (Leonardi ve ark., 2022).

Kisspeptin sisteminin foliküler gelişim üzerindeki etkileri in vivo çalışmalarda da araştırılmıştır. Japon Siyahı sığırlarında yürütülen bir çalışmada, 2 nmol/kg dozunda uygulanan Kp-53'ün dominant folikül çapını altıncı günden itibaren artırdığı bildirilmiştir. Buna karşın aynı doz uygulamada ovulasyon yalnızca bir hayvanda gözlenmiştir (Naniwa ve ark., 2013). Bu sonuçlar, kisspeptinin foliküler büyümeyi destekleyebildiğini, ancak ovulasyonun güvenilir şekilde indüklenmesi için tek başına yeterli olmadığını göstermektedir.

Kisspeptin sisteminin etkileri yalnızca santral düzeyle sınırlı görünmemektedir. Sığır granüloza ve teka hücrelerinde KISS1 ve KISS1R ekspresyonunun gösterilmiş olması, sistemin

ovaryum içerisinde de görev alabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, in vivo çalışmalarda kisspeptin uygulamasının steroidogenez üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle inek ovaryumlarındaki lokal kisspeptin etkilerinin kapsamı henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (Mattar ve ark., 2023).

Klinik açıdan değerlendirildiğinde kisspeptin sistemi, postpartum anoöstrusun yönetimi ve GnRH pulsatilitesinin yeniden düzenlenmesi bakımından dikkat çeken bir hedef olarak görülmektedir. Uzun etkili sentetik kisspeptin uygulamalarının postpartum anovuluar ineklerde LH dalgası oluşturabildiği ve dominant folikül varlığında ovulasyonu tetikleyebildiği gösterilmiştir (Burke ve ark., 2022). Bununla birlikte, mevcut veriler henüz sınırlıdır ve bu yaklaşımın rutin klinik uygulamalarda yer bulabilmesi için ek çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

7. UTERUS VE OVARYUM HEMODİNAMİSİ

Foliküler gelişimin fizyolojik temellerine ilişkin bilgiler, uygun tanısal yöntemlerle birleştirildiğinde klinik uygulamalarda daha anlamlı hale gelmektedir. Bu amaçla kullanılan yöntemler arasında Doppler ultrasonografi son yıllarda önemli bir yer edinmiştir. Özellikle sığırlarda ovaryum ve uterus fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sağladığı fonksiyonel veriler nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır.

Renkli Doppler ultrasonografi ile korpus luteumun (CL) vaskülarizasyonu ve folikül duvarındaki kan akımı doğrudan görüntülenebilmektedir. Böylece ovaryumun yalnızca morfolojik yapısı değil, fonksiyonel aktivitesi de değerlendirilebilmektedir. Spektral Doppler incelemelerinde ölçülen pulsatilite indeksi (PI) ve rezistans indeksi (RI) değerlerinin ise foliküler aktiviteye ve östrus siklusunun evresine bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir

(Abdelnaby, 2020; Hassan ve ark., 2017). Özellikle ipsilateral uterin arterdeki hemodinamik değişiklikler, ovaryan fonksiyonlar hakkında dolaylı bilgi sağlayabilmektedir.

Bununla birlikte, Doppler ultrasonografinin rutin kullanımını sınırlandıran bazı faktörler bulunmaktadır. PI ve RI gibi parametrelere ait referans değerler çalışmalar arasında farklılık gösterebilmekte, ölçümler ise operatör deneyimi ve teknik koşullardan etkilenebilmektedir (Yañez ve ark., 2022). Bu durum sonuçların yorumlanmasını ve standart eşik değerlerin belirlenmesini güçleştirmektedir.

Tüm bu sınırlamalara rağmen, utero-ovaryan dolaşımın foliküler gelişim ve luteal fonksiyonlarla yakın ilişki içinde olduğu bilinmektedir. Farmakolojik uygulamalar sonrasında kan akımında meydana gelen değişikliklerin gösterilmiş olması, Doppler ultrasonografinin vasküler mekanizmaların değerlendirilmesinde değerli bir araç olduğunu ortaya koymaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalarla birlikte bu yöntemin sürü bazında üreme yönetimi ve fertilitate tahmininde daha geniş kullanım alanı bulması beklenmektedir.

8. OVARYAN REZERV BELİRTEÇLERİ: ANTRAL FOLİKÜL SAYISI VE ANTİ- MÜLLERIAN HORMON

Senkronizasyon protokollerine verilen bireysel yanıtların önemli bir kısmı kalıtsal özelliklerden etkilenmektedir (Alward ve ark., 2023). Bu farklılığın değerlendirilmesinde antral folikül sayısı (AFS) ve Anti-Müllerian Hormon (AMH), ovaryan rezervi yansıtan en güvenilir göstergeler arasında kabul edilmektedir. AMH, büyümekte olan foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanır ve ovaryumdaki morfolojik olarak sağlıklı folikül havuzu ile güçlü ilişki gösterir (Ireland ve ark., 2008; Mossa ve Ireland, 2019). Östrus siklusu boyunca önemli değişiklik

göstermemesi, AMH'nin tek bir kan örneğiyle güvenilir şekilde değerlendirilebilmesine olanak sağlamaktadır (Mossa ve Ireland, 2019). AFS ise bireyler arasında belirgin farklılık göstermekle birlikte aynı hayvanda oldukça stabildir. Bu yüksek tekrarlanabilirlik, sığırların AFS temelinde güvenilir biçimde sınıflandırılabilmesini sağlamaktadır (Burns ve ark., 2005; Ireland ve ark., 2007).

Düşük ovarian rezervi, çeşitli fizyolojik değişikliklerle ilişkilidir. Düşük AFS'ye sahip ineklerde (≤ 15 folikül, ≥ 3 mm) FSH konsantrasyonları daha yüksek bulunurken, AMH, androstendion, östradiol ve progesteron düzeyleri daha düşük seyretmektedir. Ayrıca endometrium kalınlığında azalma görülmekte ve granüloza ile teka hücrelerinin gonadotropinlere verdiği yanıt zayıflamaktadır (Jimenez-Krassel ve ark., 2009; Scheetz ve ark., 2012). Ovarian rezervi ile sürü ömrü arasındaki ilişki ise doğrusal değildir. Hem düşük (≤ 15) hem de yüksek AFS'ye (≥ 25) sahip ineklerde, orta gruptaki hayvanlara göre daha kısa damızlık ömrü ve daha yüksek sürüden çıkarılma riski bildirilmiştir (Jimenez-Krassel ve ark., 2017). Benzer şekilde, sürekli olarak düşük AMH düzeyine sahip Holstein düvelerinin sürüde kalma sürelerinin daha kısa olduğu, ilk laktasyonda üreme problemleri nedeniyle daha yüksek oranda elendikleri ve yaşam boyu kümülatif gebelik oranlarının daha düşük kaldığı gösterilmiştir (Jimenez-Krassel ve ark., 2015). Bununla birlikte, AFS ve AMH'nin klinik yorumunda temkinli olunmalıdır. Her iki belirteç de süperovulasyon sonrası embriyo verimiyle pozitif ilişki göstermektedir. Ancak gebelik başına tohumlama oranı (P/AI) ve buzağılama aralığı gibi fertilité ölçütleriyle ilişkileri çalışmalar arasında tutarlı değildir (Alward ve ark., 2023; Mossa ve Ireland, 2019). Nitekim Holstein düvelerinde yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, fertilité sonuçlarıyla en güçlü ilişkiyi vücut kondisyon skorunun (VKS) gösterdiği; AMH, AFS ve diğer reproduktif morfometrik ölçümlerin ise ilk tohumlamadaki P/AI

üzerinde sınırlı etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Machado ve ark., 2025).

Bu veriler, AFS ve AMH'nin değerini azaltmamaktadır. Ancak bu belirteçlerin tek başına kesin öngörü sağlayan araçlar olarak görülmesi doğru değildir. Daha çok sürü içerisindeki risk gruplarının belirlenmesine yardımcı olan sınıflandırıcı göstergeler olarak değerlendirilmelidirler (Mossa ve Evans, 2023). Özellikle laktasyon döneminde ovaryan rezerv ile negatif enerji dengesi arasındaki etkileşim fertilité sonuçlarını birlikte şekillendirebilmektedir (Mossa ve Evans, 2023; Mekuriaw, 2023). Bu nedenle AFS ve AMH ölçümleri, farklı izleme programları veya eCG destekli protokollerden yarar görebilecek hayvanların belirlenmesinde pratik bir araç olarak kullanılabilir (Mossa ve Ireland, 2019).

9. SÜRÜ DÜZEYİ DEĞERLENDİRME İÇİN YAPILANDIRILMIŞ ÇERÇEVE

Foliküler gelişimin fizyolojisi ve buna ilişkin klinik belirteçler, ancak sistematik bir yaklaşım benimsendiğinde sürü düzeyinde etkin şekilde kullanılabilir. Bu nedenle senkronizasyon protokolü seçilmeden önce sürünün reproduktif profili ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede planlanan sabit zamanlı suni tohumlama (SZST) dönemindeki progesteron durumu veya anovulasyon prevalansı, buzağılama ve ilk SZST öncesindeki vücut kondisyon skoru (VKS), laktasyondaki gün sayısı ile plasenta retansiyonu, klinik metritis ve endometritis gibi postpartum hastalık öyküsü dikkate alınmalıdır. Bu faktörlerin tamamı postpartum ovaryan aktivitenin yeniden başlamasını ve senkronizasyon protokollerine verilen yanıtı etkileyebilmektedir (Sheldon ve ark., 2009).

Aşağıda özetlenen altı basamaklı yaklaşım, sürü profilinin sistematik biçimde değerlendirilmesine ve uygun protokolün seçilmesine yönelik pratik bir çerçeve sunmaktadır.

9.1. Adım 1 - Anovulasyon Oranının Belirlenmesi

Laktasyonun 40 - 60. günleri arasında seçilen 20 - 30 ineklik rastgele bir örnekte serum progesteron düzeyi ölçülmeli veya ovaryan ultrasonografi yapılmalıdır. Anovulasyon oranının yüksek olduğu sürülerde (P4 <1 ng/mL ve CL bulunmayan ineklerin \geq %30 olması), eCG destekli protokoller tercih edilebilir. Bununla birlikte eCG'nin etkisinin özellikle düşük VKS'li ve primipar anovulatuvar ineklerde daha belirgin olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle karar sürünün genel yapısı dikkate alınarak verilmelidir (Baruselli ve ark., 2004; Beasley ve ark., 2023).

9.2. Adım 2 - Geçiş Dönemi VKS ve Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

İneklerin önemli bir kısmının (\geq %25) VKS \leq 2,5 ile buzağıladığı sürülerde öncelikle geçiş dönemi besleme programı gözden geçirilmelidir. Bu tip sürülerde CIDR çıkarımı sırasında eCG uygulanması, yetersiz gonadotropin yanıtını desteklemek amacıyla kullanılabilir (Baruselli ve ark., 2004; de Sá Filho ve Vasconcelos, 2011).

9.3. Adım 3 - Ovaryan Rezervin Değerlendirilmesi (AFS ve AMH)

AFS veya AMH ölçümlerinin yapılabildiği işletmelerde düşük ovaryan rezervli alt gruplar belirlenebilir. Özellikle en düşük çeyrekte yer alan hayvanların daha yakından izlenmesi veya daha yoğun senkronizasyon programlarına alınması yararlı olabilir. Ancak düşük AMH düzeyi tek başına sürüden çıkarma kararı için yeterli değildir. Sonuçlar üretim performansı ve diğer

sürü kayıtlarıyla birlikte değerlendirilmelidir (Mossa ve Ireland, 2019).

9.4. Adım 4 - Postpartum Hastalık Yükünün Değerlendirilmesi

Metritis veya endometritis öyküsü bulunan ineklerde senkronizasyon programı öncesinde uterin sağlık kontrol edilmelidir. Postpartum uterin enfeksiyonların foliküler gelişimi baskıladığı ve GnRH temelli protokollerin başarısını azalttığı bilinmektedir (Sheldon ve ark., 2009). Bu nedenle aktif uterin patoloji bulunan hayvanlarda öncelik tedavi olmalıdır.

9.5. Adım 5 - Protokolün Parite ve Laktasyon Gününe Göre Uyarlanması

Erken postpartum dönemdeki (<60 gün) primipar ineklerde Double-Ovsynch uygulaması avantaj sağlayabilmektedir. Presenkronizasyon aşaması luteal fonksiyonu desteklemekte ve gebelik oranlarını artırabilmektedir (Souza ve ark., 2008). Siklik aktivitesi başlamış ve yeterli VKS'ye sahip multipar ineklerde ise Ovsynch-56 kabul edilebilir sonuçlar vermektedir. Bununla birlikte nihai seçim, parite, laktasyon günü ve sürünün genel reproduktif performansı birlikte değerlendirilerek yapılmalıdır (Santos ve ark., 2017).

9.6. Adım 6 - Reprodüktif Performansın İzlenmesi ve Protokolün Gözden Geçirilmesi

Protokol etkinliği; PGF2 α uygulaması sırasında yapılan ultrasonografik kontroller, SZST sonrası 30. ve 60. gün gebelik oranları ile 21 günlük gebelik oranı (21-day PR) üzerinden değerlendirilmelidir. Özellikle 21-day PR, sürü düzeyinde üreme performansını izlemek için en kullanışlı göstergelerden biridir (Fricke ve Wiltbank, 2022). İlk GnRH uygulamasına verilen ovulasyon yanıtı %75'in altında kaldığında, presenkronizasyon

programı yeniden düzenlenmeli veya Double-OvSynch gibi daha güçlü bir yaklaşım tercih edilmelidir (Bello ve ark., 2006).

Bu çerçevenin temel amacı, senkronizasyon protokolü seçimini standart bir uygulama olmaktan çıkarıp sürünün biyolojik özelliklerine göre şekillenen bir karar sürecine dönüştürmektir. Böylece sürü içerisindeki farklı risk grupları daha doğru tanımlanabilmekte ve üreme yönetimi daha hedefe yönelik planlanabilmektedir. Çerçevenin özet görünümü Tablo 1'de sunulmuştur.

10. SONUÇ

Bu bölümde sunulan bilgiler, sütçü ineklerde foliküler gelişimin yalnızca hipotalamo-hipofizer-gonadal eksen üzerinden açıklanamayacak kadar karmaşık bir süreç olduğunu göstermektedir. Folikülün büyümesi, seçimi ve ovulasyona ulaşması; santral nöroendokrin mekanizmalar, metabolik durum ve intrafoliküler düzenleyici sistemlerin karşılıklı etkileşimi altında şekillenmektedir. Kisspeptin aracılı GnRH pulsatilesinden IGF sistemi ve PAPP-A aracılı lokal düzenlemelere kadar uzanan bu çok katmanlı yapı, foliküler fizyolojinin bütüncül bir yaklaşımla ele alınmasını gerekli kılmaktadır.

Bu fizyolojik süreçlerin klinik uygulamaya aktarılabilmesi, uygun değerlendirme araçlarının kullanılmasına bağlıdır. Utero-ovaryan hemodinaminin Doppler ultrasonografi ile incelenmesi, ovaryan rezervin AFS ve AMH gibi biyobelirteçlerle değerlendirilmesi ve sürü düzeyinde yapılandırılmış karar süreçlerinin kullanılması, üreme yönetimine daha hedefe yönelik bir yaklaşım kazandırmaktadır. Ancak bu göstergelerin hiçbiri tek başına kesin bir öngörü sağlamaz. Klinik değerleri, sürünün metabolik yapısı, sağlık durumu ve yönetim koşullarıyla birlikte değerlendirildiklerinde ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak foliküler gelişimin yönetimi, fizyolojik bilgi ile klinik uygulamanın bütünleştirilmesini gerektiren çok boyutlu bir süreçtir. Nöroendokrin, metabolik ve intrafoliküler kontrol mekanizmalarına ilişkin bilgilerin artması; ineklerin daha doğru sınıflandırılmasına, senkronizasyon programlarının daha etkin planlanmasına ve sürü düzeyinde üreme performansının geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

KAYNAKÇA

- Abdelnaby, E. A., Abo El-Maaty, A. M., & El-Badry, D. A. (2020). Ovarian and uterine arteries blood flow waveform response in the first two cycles following superstimulation in cows. *Reproduction in Domestic Animals*, 55(6), 701-710.
- Adams, G. P., Matteri, R. L., Kastelic, J. P., Ko, J. C. H., & Ginther, O. J. (1992). Association between surges of follicle-stimulating hormone and the emergence of follicular waves in heifers. *Journal of Reproduction and Fertility*, 94(1), 177-188.
- Alward, K. J., Cockrum, R. R., & Ealy, A. D. (2023). Associations of antral follicle count with fertility in cattle: A review. *JDS Communications*, 4(1), 1-8.
- Baruselli, P. S., Reis, E. L., Marques, M. O., Nasser, L. F., & Bó, G. A. (2004). The use of hormonal treatments to improve reproductive performance of anestrous beef cattle in tropical climates. *Animal Reproduction Science*, 82, 479-486.
- Beasley, L. H., Cogger, N., & Compton, C. W. R. (2023). Use of equine chorionic gonadotropin in lactating dairy cattle: A rapid review. *New Zealand Veterinary Journal*, 71(2), 53-64.
- Bello, N. M., Steibel, J. P., & Pursley, J. R. (2006). Optimizing ovulation to first GnRH improved outcomes to each hormonal injection of Ovsynch in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 89(9), 3413-3424.
- Burke, C. R., Roche, J. R., Millar, R. P., & Clarke, I. J. (2022). Onset of normal cycles in postpartum anovulatory dairy cattle treated with kisspeptin. *Reproduction and Fertility*, 3(1), 1-8.

- Burns, D. S., Jimenez-Krassel, F., Ireland, J. L., Knight, P. G., & Ireland, J. J. (2005). Numbers of antral follicles during follicular waves in cattle: Evidence for high variation among animals, very high repeatability in individuals, and an inverse association with serum follicle-stimulating hormone concentrations. *Biology of Reproduction*, 73(1), 54-62.
- Butler, W. R. (2003). Energy balance relationships with follicular development, ovulation and fertility in postpartum dairy cows. *Livestock Production Science*, 83(2-3), 211-218.
- Cerri, R. L., Rutigliano, H. M., Chebel, R. C., & Santos, J. E. (2009). Period of dominance of the ovulatory follicle influences embryo quality in lactating dairy cows. *Reproduction*, 137(5), 813-823.
- Conover, C. A. (2012). Key questions and answers about pregnancy-associated plasma protein-A. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 23(5), 242-249.
- de Sá Filho, O. G., & Vasconcelos, J. L. M. (2011). Treatments to optimize the use of artificial insemination and reproductive efficiency in beef cattle under tropical environments. *Veterinary Medicine International*, 2011(1), 923053.
- Denicol, A. C., Lopes, G., Mendonça, L. G. D., Rivera, F. A., Guagnini, F., Bisinotto, R. S., & Santos, J. E. P. (2012). Low progesterone concentration during the development of the first follicular wave reduces pregnancy per insemination of lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 95(4), 1794-1806.
- Fortune, J. E., Rivera, G. M., & Yang, M. Y. (2004). Follicular development: The role of the follicular microenvironment

- in selection of the dominant follicle. *Animal Reproduction Science*, 82-83, 109-126.
- Fricke, P. M., & Wiltbank, M. C. (2022). Symposium review: The implications of spontaneous versus synchronized ovulations on the reproductive performance of lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 105(5), 4679-4689.
- García-Guerra, A., Wiltbank, M. C., Battista, S. E., Kirkpatrick, B. W., & Sartori, R. (2018). Mechanisms regulating follicle selection in ruminants: Lessons learned from multiple ovulation models. *Animal Reproduction*, 15(1), 660-679.
- Ginther, O. J. (2016). The theory of follicle selection in cattle. *Domestic Animal Endocrinology*, 57, 85-99.
- Hassan, M., Sattar, A., Bilal, M., Avais, M., & Ahmad, N. (2017). Evaluation of changes in blood flow of the uterine artery by Doppler ultrasonography during the estrous cycle in lactating *Bos indicus* cows. *Animal Reproduction Science*, 184, 78-85.
- Haughian, J. M., Ginther, O. J., Diaz, F. J., & Wiltbank, M. C. (2013). Gonadotropin-releasing hormone, estradiol, and inhibin regulation of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone surges: Implications for follicle emergence and selection in heifers. *Biology of Reproduction*, 88, 165.
- Ireland, J. J., Mihm, M., Austin, E., Diskin, M. G., & Roche, J. F. (2000). Historical perspective of turnover of dominant follicles during the bovine estrous cycle: Key concepts, studies, advancements, and terms. *Journal of Dairy Science*, 83(7), 1648-1658.
- Ireland, J. J., Ward, F., Jimenez-Krassel, F., Ireland, J. L. H., Smith, G. W., Lonergan, P., & Evans, A. C. (2007).

Follicle numbers are highly repeatable within individual animals but are inversely correlated with FSH concentrations and the proportion of good-quality embryos after ovarian stimulation in cattle. *Human Reproduction*, 22(6), 1687-1695.

Ireland, J. L., Scheetz, D., Jimenez-Krassel, F., Themmen, A. P. N., Ward, F., Lonergan, P., Smith, G. W., Perez, G. I., Evans, A. C., & Ireland, J. J. (2008). Antral follicle count reliably predicts number of morphologically healthy oocytes and follicles in ovaries of young adult cattle. *Biology of Reproduction*, 79(6), 1219-1225.

Jimenez-Krassel, F., Folger, J. K., Ireland, J. L. H., Smith, G. W., Hou, X., Davis, J. S., .. Ireland, J. J. (2009). Evidence that high variation in ovarian reserves of healthy young adults has a negative impact on the corpus luteum and endometrium during estrous cycles in cattle. *Biology of Reproduction*, 80(6), 1272-1281.

Jimenez-Krassel, F., Scheetz, D. M., Neuder, L. M., Ireland, J. L. H., Pursley, J. R., Smith, G. W., . . . Ireland, J. J. (2015). Concentration of anti-Müllerian hormone in dairy heifers is positively associated with productive herd life. *Journal of Dairy Science*, 98(5), 3036-3045.

Jimenez-Krassel, F., Scheetz, D. M., Neuder, L. M., Pursley, J. R., & Ireland, J. J. (2017). A single ultrasound determination of ≥ 25 follicles ≥ 3 mm in diameter in dairy heifers is predictive of a reduced productive herd life. *Journal of Dairy Science*, 100(6), 5019-5027.

Leonardi, C. E. P., Carrasco, R. A., Dias, F. C. F., Zwiefelhofer, E. M., Adams, G. P., & Singh, J. (2022). Mechanism of LH release after peripheral administration of kisspeptin in cattle. *PLoS ONE*, 17(12), e0278564.

- Lonergan, P., & Sánchez, J. M. (2020). Symposium review: Progesterone effects on early embryo development in cattle. *Journal of Dairy Science*, *103*(9), 8698-8707.
- Lopez, H., Caraviello, D. Z., Satter, L. D., Fricke, P. M., & Wiltbank, M. C. (2005). Relationship between level of milk production and multiple ovulations in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, *88*(8), 2783-2793.
- Machado, A. F., Sanglard, L. P., Paez Hurtado, S. A., Chaves, J. V., Ajmal, M. A., Guimarães, J. D., Stevenson, J. S., Guimarães, S. E. F., & Gomez-Leon, V. (2025). Association of phenotypic traits and fertility in Holstein heifers. *Journal of Dairy Science*. *108*(5), 5372-5381.
- Mattar, D., Cheewasopit, W., Samir, M., & Knight, P. G. (2023). Does kisspeptin exert a local modulatory effect on bovine ovarian steroidogenesis? *Reproduction and Fertility*, *4*(1), e220088.
- Mekuriaw, Y. (2023). Negative energy balance and its implication on productive and reproductive performance of early lactating dairy cows. *Journal of Applied Animal Research*, *51*(1), 220-228.
- Mihm, M., & Evans, A. C. O. (2008). Mechanisms for dominant follicle selection in monovulatory species: A comparison of morphological, endocrine and intraovarian events in cows, mares and women. *Reproduction in Domestic Animals*, *43*, 48-56.
- Mossa, F., & Evans, A. C. O. (2023). The ovarian follicular reserve-Implications for fertility in ruminants. *Animal*, *17*, 100744.
- Mossa, F., & Ireland, J. J. (2019). Physiology and endocrinology symposium: Anti-Müllerian hormone: A biomarker for

the ovarian reserve, ovarian function, and fertility in dairy cows. *Journal of Animal Science*, 97(4), 1446-1455.

- Naniwa, Y., Nakatsukasa, K., Setsuda, S., Oishi, S., Fujii, N., Matsuda, F., . . . Ohkura, S. (2013). Effects of full-length kisspeptin administration on follicular development in Japanese Black beef cows. *Journal of Reproduction and Development*, 59(6), 588-594.
- Pursley, J. R., & Martins, J. P. N. (2011). Impact of circulating concentrations of progesterone on fertility of estrous cycles with similar MSH concentrations in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 94(8), 4206-4214.
- Rivera, G. M., & Fortune, J. E. (2003). Selection of the dominant follicle and insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: Evidence that pregnancy-associated plasma protein A contributes to proteolysis of IGF-binding protein 5 in bovine follicular fluid. *Endocrinology*, 144(2), 437-446.
- Sangsrivavong, S., Combs, D. K., Sartori, R., Armentano, L. E., & Wiltbank, M. C. (2002). High feed intake increases liver blood flow and metabolism of progesterone and estradiol-17 β in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 85(11), 2831-2842.
- Santos, V. G., Carvalho, P. D., Maia, C., Carneiro, B., Valenza, A., & Fricke, P. M. (2017). Fertility of lactating Holstein cows submitted to a Double-Ovsynch protocol and timed artificial insemination versus artificial insemination after synchronization of estrus at a similar day in milk range. *Journal of Dairy Science*, 100(10), 8507-8517.
- Scheetz, D., Folger, J. K., Smith, G. W., & Ireland, J. J. (2012). Granulosa cells are refractory to FSH action in individuals

with a low antral follicle count. *Reproduction, Fertility and Development*, 24(2), 327-336.

- Schiffers, C., Serbetci, I., Mense, K., Kassens, A., Grothmann, H., Sommer, M., . . . Schmicke, M. (2024). Association between IGF-1 and IGFbps in blood and follicular fluid in dairy cows under field conditions. *Animals*, 14(16), 2370.
- Sheldon, I. M., Cronin, J., Goetze, L., Donofrio, G., & Schubert, H. J. (2009). Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biology of Reproduction*, 81(6), 1025-1032
- Silva, L. O., Folchini, N. P., Alves, R. L. O. R., Madureira, G., Consentini, C. E. C., Motta, J. C. L., Wiltbank, M. C., & Sartori, R. (2023). Effect of progesterone from corpus luteum, intravaginal implant, or both on luteinizing hormone release, ovulatory response, and subsequent luteal development after gonadotropin-releasing hormone treatment in cows. *Journal of Dairy Science*, 106(6), 4413-4428.
- Souza, A. H., Ayres, H., Ferreira, R. M., & Wiltbank, M. C. (2008). A new presynchronization system (Double-Ovsynch) increases fertility at first postpartum timed AI in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 70(2), 208-215.
- Spencer, T. E., Forde, N., & Lonergan, P. (2016). The role of progesterone and conceptus-derived factors in uterine biology during early pregnancy in ruminants. *Journal of Dairy Science*, 99(7), 5941-5950.
- Vasconcelos, J. L. M., Silcox, R. W., Rosa, G. J. M., Pursley, J. R., & Wiltbank, M. C. (1999). Synchronization rate, size of the ovulatory follicle, and pregnancy rate after

synchronization of ovulation beginning on different days of the estrous cycle in lactating dairy cows. *Theriogenology*, 52(7), 1067-1078.

Wiltbank, M. C., & Pursley, J. R. (2014). The cow as an induced ovulator: Timed AI after synchronization of ovulation. *Theriogenology*, 81(1), 170-185.

Yáñez, U., Becerra, J. J., Herradón, P. G., Peña, A. I., & Quintela, L. A. (2022). Ecografía Doppler y su aplicación en reproducción bovina: Revisión. *Información Técnica Económica Agraria*, 118(1), 1-19.

DIYABETİK RETİNOPATI¹

Safa Merve İÇER²

1. GİRİŞ

Diyabetik retinopati (DRP), diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu olup dünya genelinde önlenebilir körlüğün başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (1-5). Yaşam boyu gelişme riski tip 2 diyabette %50–60, tip 1 diyabette ise %90'ın üzerindedir (4). Kontrolsüz diyabet; katarakt, glokom ve çeşitli nöro-oftalmolojik komplikasyonların yanı sıra, görmeyi tehdit eden en önemli oküler komplikasyon olan DRP'ye yol açabilmektedir (6-8). Kötü glisemik kontrol, hipertansiyon, dislipidemi, nefropati ve obezite hastalığının gelişimi ve progresyonu ile ilişkilidir (9,10). Klinik olarak mikroanevrizmalar, retinal hemorajiler, sert eksüdalar, diyabetik makula ödemi (DMÖ) ve proliferatif evrede neovaskülarizasyon ile karakterize olan DRP'nin tedavisinde sistemik risk faktörlerinin kontrolü, intravitreal tedaviler ve lazer fotokoagülasyon temel yaklaşımları oluşturmaktadır. Erken tanı ve uygun tedavi ile görme kaybının büyük ölçüde önlenmesi mümkündür.

2. EPİDEMİYOLOJİ

Diyabet, prevalansı giderek artan önemli bir küresel sağlık sorunudur. 2010 yılında dünya genelinde yaklaşık 285 milyon kişinin diyabetli olduğu bildirilmiş, bu sayının 2030 yılında 360

¹ Bu bölüm güncel literatür taranarak hazırlanmıştır.

² Dr., Tunceli Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Tunceli, Türkiye. ORCID: 0000-0002-7906-6314.

milyona ulaşacağı öngörülmüştür (11). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II) verilerine göre Türk erişkin toplumunda diyabet prevalansı %13,7'dir.

Dünya genelinde diyabetli bireylerin üçte birinden fazlasında DRP bulunmakta, bunların yaklaşık üçte biri ise görmeyi tehdit eden evrelerde seyretmektedir (12). Diyabet prevalansındaki artış, yaşam süresinin uzaması ve diyabetli bireylerin yaşam beklentisinin yükselmesi nedeniyle DRP yükünün gelecekte daha da artacağı düşünülmektedir.

Avrupa ve ABD'de tip 1 diyabette DRP prevalansı %36,5–93,6, görmeyi tehdit eden DRP prevalansı ise %6,7–34,9 arasında bildirilmektedir (13, 14). Prevalanstaki farklılıklar; diyabet süresi, sağlık hizmetlerine erişim ve sosyoekonomik koşullar gibi faktörlerden etkilenmektedir. Genel olarak tip 2 diyabetli bireylerde DRP, batı toplumlarında daha sık görülürken, görmeyi tehdit eden olguların doğu toplumlarında daha yüksek oranlarda bildirildiği dikkat çekmektedir. Hong Kong ve Güney Kore gibi gelişmiş Asya ülkelerinde ise DRP prevalansının sırasıyla %12,1 ve %15,8 gibi daha düşük oranlarda olduğu bildirilmiştir (15, 16).

3. RİSK FAKTÖRLERİ

DRP, tanı almış veya henüz tanı almamış diyabet hastalarında görülebilir. Hastalığın gelişim riski yaş, diyabet süresi, glisemik kontrol ve kan basıncı düzeyleri ile yakından ilişkilidir (17). DRP risk faktörleri değiştirilemeyen, değiştirilebilir ve yeni tanımlanan risk faktörleri olarak sınıflandırılabilir (18).

3.1. Diyabet Süresi: Diyabet süresi, hem tip 1 hem de tip 2 diyabette DRP için en önemli risk faktörlerinden biridir. Özellikle

tip 1 diyabette hastalık süresi uzadıkça retinopati sıklığı ve şiddeti artmaktadır. Tip 2 diyabette ilişki daha az belirgin olmakla birlikte, diyabet süresinin glisemik kontrolden bağımsız olarak DRP gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (19- 21).

3.2. Puberte ve Gebelik: Puberte dönemi, özellikle tip 1 diyabetli hastalarda DRP gelişimi ve progresyonu açısından risk oluşturmaktadır. Diyabetin puberte öncesinde başlaması ve süresinin uzaması riski artırırken, puberte sırasında veya sonrasında başlayan diyabette daha ağır retinopati görülebilmektedir (22,23). Gebelikte ise özellikle tip 1 diyabetli hastalarda DRP ve diyabetik makula ödemi hızlı ilerleme eğilimi gösterebilir. Bu ilerleme çoğunlukla geçici olup doğum sonrası dönemde gerilemektedir (24,25).

3.3. Hiperglisemi: Hiperglisemi DRP için en önemli risk faktörlerinden birisidir. Glisemi düzeyi ile retinopati arasında sıkı bir ilişki vardır (26). DCCT ve UKPDS çalışmaları, sıkı glisemik kontrolün hem tip 1 hem de tip 2 diyabette retinopati gelişimi ve progresyonunu anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir (27). Tedavinin erken döneminde hızlı HbA1c düşüşüne bağlı geçici kötüleşme görülebilse de, uzun dönemde sıkı glisemik kontrol belirgin koruyucu etki sağlamaktadır (28). Ayrıca HbA1c düzeyinin yanı sıra glisemik dalgalanmaların azaltılması da mikrovasküler komplikasyon riskinin düşürülmesinde önemlidir (29,30).

3.4. Hipertansiyon: Hipertansiyon, DRP gelişimi ve progresyonu ile ilişkili önemli bir risk faktörüdür (31). UKPDS çalışmasında sıkı kan basıncı kontrolünün mikrovasküler komplikasyonları, retinopati progresyonunu ve görme kaybı riskini azalttığı gösterilmiştir (32). Bununla birlikte mevcut kanıtlar, kan basıncı kontrolünün DRP gelişimini önlemedeki etkisinin glisemik kontrol kadar belirgin olmadığını düşündürmektedir (33).

3.5. Dislipidemi: Dislipidemi ile DRP arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Bazı çalışmalarda yüksek serum lipid düzeylerinin DRP riskini artırdığı gösterilirken, diğerlerinde anlamlı ilişki saptanmamıştır (34-41). Ayrıca Mendel randomizasyon çalışmalarında kolesterol ve trigliserid düzeylerinin DRP üzerinde doğrudan nedensel etkisi gösterilememiştir (42).

3.6. Obezite: Obezitenin DRP üzerindeki etkisi diyabet tipine göre farklılık göstermektedir. Tip 1 diyabette artmış vücut kitle indeksi ve bel-kalça oranı daha yüksek DRP riski ile ilişkilendirilirken, tip 2 diyabette bazı çalışmalarda fazla kilolu bireylerde daha düşük DRP riski bildirilmiştir (43,44). Bu farklılığın altında yatan mekanizmalar henüz net değildir.

3.7. İnflamasyon: İnflamasyon, DRP ve diyabetik makula ödeminin patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Oksidatif stres, ileri glikasyon son ürünleri ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aracılı mekanizmalar retinal inflamasyonu artırmaktadır. İnterlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği DRP ve DMÖ gelişimi ile ilişkilidir. İnflamasyonun hastalık patogenezindeki rolü, kortikosteroid tedavilerinin kullanımına da temel oluşturmaktadır.

3.8. Genetik Faktörler: DRP prevalansı ve insidansındaki farklılıklar sadece çevresel ve sosyoekonomik etkenlerle açıklanamaz. Bazı hastalarda yeterli risk faktörü kontrolüyle bile şiddetli DRP görülürken, bir kısmında kötü kontrol ve uzun diyabet süresine rağmen DRP gelişmeyebilir (45). Diyabet hastalarında ciddi retinopati gelişimi risk faktörlerinden bağımsız olarak kalıtsal bir eğilim gösterir (46). Bu nedenle DRP'ye genetik duyarlılık hipotezi geliştirilmiş ve biyolojik yolları etkileyen genler araştırılmaktadır. Bu genetik faktörlerin belirlenmesi DRP tedavisinde yeni gelişmelere ışık tutabilir.

4. PATOFİZYOLOJİ

Kronik hiperglisemi, DRP'nin temel patojenik mekanizması olarak kabul edilmektedir (47,48). Hiperglisemi; poliöl yolu aktivasyonu, oksidatif stres, protein kinaz C aktivasyonu ve ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) oluşumu gibi çeşitli biyokimyasal yolları tetikleyerek retinal mikrovasküler hasara neden olur. Bu süreçler sonucunda sitokinler ve büyüme faktörleri aktive olur, vasküler endotel fonksiyonu bozulur, damar geçirgenliği artar ve mikrovasküler oklüzyon gelişir. Retinal iskemi ise intraretinal mikrovasküler anormalliklerin (IRMA) ve neovaskülarizasyonun ortaya çıkmasına yol açar (49,50).

Poliöl yolunda glikozun sorbitole dönüşmesi hücre içi sorbitol birikimine, ozmotik hasara ve NADPH tüketimine bağlı oksidatif strese neden olur. Buna ek olarak oksidatif stres ve protein kinaz C aktivasyonu, bazal membran değişiklikleri, vasküler geçirgenlik artışı, kapiller oklüzyon ve anjiyojenik faktör salınımını artırır. Enzimatik olmayan protein glikasyonu sonucunda oluşan AGEs ise hücre dışı matrikste yapısal değişikliklere yol açarak retinal damar hasarını derinleştirir. Bu süreçlerin sonucunda perisit kaybı, bazal membran kalınlaşması, endotel hücre kaybı, lökostat, trombosit agregasyonu ve kapiller kaybı gibi karakteristik mikrovasküler değişiklikler gelişir (51,52).

DRP yalnızca retinal damarları değil, retinanın temel glial hücreleri olan Müller hücrelerini de etkiler. Diyabette Müller hücrelerinde iyon kanallarının işlev bozukluğu ve hücre içi sıvı birikimi meydana gelir. Bu durum hücresel şişmeye, kan-retina bariyerinin bozulmasına ve DMÖ'nün gelişimine katkıda bulunur. Ayrıca erken dönemde Müller hücre aktivasyonu ve glial fibriler asidik protein (GFAP) ekspresyonunda artış gözlenmektedir (53-56).

Hiperglisemiye bağlı olarak çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler salınır (57). Bunlar arasında VEGF, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), plasental büyüme faktörü (PIGF), eritropoietin ve anjiyopietin-2 başlıca büyüme faktörleri arasında yer alırken; IL-1 β , IL-6, TNF- α ve CCL2 gibi inflamatuvar mediyatörler retinal inflamasyon ve damar geçirgenliği artışına katkıda bulunur (58-62). Özellikle VEGF, neovaskülarizasyon ve maküler ödem gelişiminde merkezi rol oynayan en önemli mediyatördür.

5. SINIFLANDIRMA VE LEZYONLAR

Diyabetik retinopatinin klinik sınıflandırılmasında en yaygın kullanılan sistem Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS) sınıflamasıdır. ETDRS, fundus fotoğraflarında saptanan lezyonlara göre hastalığı retinopati yokluğu, nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDRP), şiddetli NPDRP ve proliferatif diyabetik retinopati (PDRP) olarak derecelendirir.

DRP'nin en erken klinik bulgusu mikroanevrizmalardır. Hemorajiler, eksüdalar, cotton-wool spotlar (CWS), intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) ve venöz değişiklikler hastalığın ilerlemesini gösteren diğer temel lezyonlardır. Mikroanevrizmalar ve hemorajiler kapiller hasarın göstergesi iken, sert eksüdalar damar geçirgenliğinin artmasına bağlı lipoprotein birikimlerini temsil eder. CWS ve IRMA ise retinal iskemi göstergeleri olarak kabul edilir (63).

Proliferatif evrede optik disk üzerinde yeni damar oluşumu (NVD) veya disk dışındaki yeni damar oluşumları (NVE) gelişir. Bu neovasküler yapılar kırılğan olup preretinal hemoraji ve vitreus kanamasına yol açabilir. İleri evrelerde fibrovasküler proliferasyon, arka vitreus dekolmanı ve

traksiyonel retina dekolmanı gelişerek ciddi görme kaybına neden olabilir.

5.1. Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDRP)

NPDRP, diyabetik retinopatinin en sık görülen formudur ve mikroanevrizmalarla başlar. Hastalık hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli NPDRP olarak sınıflandırılır. Şiddetli NPDRP tanısında ETDRS tarafından tanımlanan “4-2-1 kuralı” kullanılır. Çok şiddetli NPDRP, proliferatif evreye ilerleme açısından yüksek risk taşımaktadır. ETDRS verilerine göre çok şiddetli NPDRP bulunan gözlerde yüksek riskli PDRP gelişme olasılığı belirgin şekilde artmıştır (64,65). Hafif ve orta evrelerde genellikle gözlem yeterli olurken, ileri evrelerde lazer tedavisi düşünülebilir.

5.2. Diyabetik Makula Ödemi (DMÖ)

Diyabetik makula ödemi, diyabetik retinopatinin tüm evrelerinde görülebilen ve proliferatif olmayan retinopatide görme kaybının en sık nedenini oluşturan komplikasyondur. Kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı sıvı ve lipitlerin makulada birikmesi sonucunda gelişir. Retinal iskemiye bağlı VEGF artışı ve inflamatuvar mekanizmalar DMÖ patogenezinde önemli rol oynar (66-68). Günümüzde tanıda en yaygın kullanılan yöntem optik koherens tomografidir (OCT). OCT, retinal kalınlaşmayı, kistoid makula ödemi ve vitreomaküler traksiyonu ayrıntılı olarak göstermekte ve tedavi takibinde önemli rol oynamaktadır (69,70).

5.3. Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDRP)

PDRP, retinal iskemiye yanıt olarak gelişen neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Yeni damarlar optik disk üzerinde (NVD) veya retinanın diğer bölgelerinde (NVE) ortaya çıkabilir ve zamanla fibrovasküler membran oluşumuna yol açabilir. Hastalığın şiddeti yüksek riskli özelliklerin varlığına

göre değerlendirilir. PDRP'de görme kaybının başlıca nedenleri vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanı ve kombine traksiyonel-regmatojen retina dekolmanıdır. Ayrıca iris neovaskülarizasyonu gelişen olgularda neovasküler glokom ortaya çıkabilmektedir.

6. DEĞERLENDİRME VE TANI

Diyabetik retinopati değerlendirmesinde açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri temel metabolik göstergelerdir. Açlık kan şekeri düzeyinin ≥ 126 mg/dl olması diyabet tanısını desteklerken, HbA1c düzeyinin %7'nin altında tutulması hedeflenmektedir (71). Diyabet çoklu organ sistemlerini etkileyebildiğinden, hastaların böbrek, kardiyovasküler ve nörolojik sistemler açısından da değerlendirilmesi önemlidir.

Oftalmolojik değerlendirme; görme keskinliği ölçümü, göz içi basıncı ölçümü, gonyoskopi, biyomikroskopik ön segment incelemesi ve dilate fundus muayenesini içermelidir. Dilate fundus muayenesi diyabetik retinopatinin evrenmesinde temel yöntemdir.

6.1. Fundus Fotoğrafı

Renkli fundus fotoğrafı, diyabetik retinopatinin belgelenmesi, izlenmesi ve hasta eğitimi amacıyla kullanılmaktadır. ETDRS tarafından tanımlanan standart yedi alan görüntüleme yöntemi yaygın olarak tercih edilmektedir (72,73).

6.2. Fundus Floresan Anjiyografi (FFA)

FFA; kapiller nonperfüzyon alanlarının gösterilmesi, iskemik makülopatinin değerlendirilmesi, IRMA ile neovaskülarizasyonun ayırt edilmesi ve klinik muayenede saptanamayan yeni damar oluşumlarının belirlenmesinde yararlıdır (74).

6.3. Optik Koherens Tomografi (OCT)

OCT, diyabetik makula ödeminin tanı ve takibinde temel görüntüleme yöntemidir. Retinal kalınlık değişikliklerini, vitreomaküler traksiyonu ve epiretinal membran varlığını göstermede yüksek duyarlılığa sahiptir.

6.4. Ultrasonografi (B-Scan)

B-scan ultrasonografi; vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanı ve yoğun medya opasitelerinde retina değerlendirmesinin mümkün olmadığı durumlarda kullanılmaktadır.

6.5. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCTA)

OCTA, kontrast madde kullanılmaksızın retinal ve koroidal mikrovasküler yapının görüntülenmesini sağlar. Foveal avasküler zonun değerlendirilmesi, kapiller nonperfüzyon alanlarının belirlenmesi ve erken mikrovasküler değişikliklerin saptanmasında yararlıdır (75). Özellikle böbrek yetmezliği bulunan veya floresan boyaya karşı kontrendikasyonu olan hastalarda önemli avantaj sağlamaktadır.

7. AYIRICI TANI

Diyabetik makula ödeminin ayırıcı tanısında hipertansif retinopati, retinal ven tıkanıklıkları (76), Irvine-Gass sendromu, üveitik maküler ödem ve epiretinal membrana bağlı maküler ödem düşünülmelidir. Fundus bulguları açısından ise santral retinal ven tıkanıklığı (77), hipertansif retinopati(78), orak hücreli anemi retinopatisi (79), Terson sendromu (80); oküler iskemik sendrom (81), retinal ven dal tıkanıklığı (82), hemiretinal ven tıkanıklığı (83), valsalva retinopatisi (84), travma sonrası retinal hemoraji (85), retinal makroanevrizma (86), talasemide retinopati (87) başlıca ayırıcı tanılara arasında yer almaktadır.

8. TEDAVİ

Diyabetik retinopati tedavisinin temelini glisemik kontrolün sağlanması, kan basıncının düzenlenmesi ve uygun oftalmolojik tedavilerin zamanında uygulanması oluşturur. Günümüzde lazer fotokoagülasyon, intravitreal anti-VEGF ajanları, kortikosteroidler ve vitrektomi başlıca tedavi seçenekleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle DMÖ ve PDRP tedavisinde anti-VEGF ajanlarının birçok durumda lazer tedavisine üstün olabileceğini göstermiştir.

8.1. NPDRP için Lazer Fotokoagülasyon

Fokal veya grid lazer fotokoagülasyon, mikroanevrizmalardan kaynaklanan sızıntıyı azaltarak maküler ödemin kontrol altına alınmasını amaçlar. ETDRS çalışması, lazer tedavisinin orta derecede görme kaybı riskini yaklaşık %50 oranında azalttığını göstermiştir (88,89). Ancak lazer tedavisinin temel amacı görmeyi artırmak değil, mevcut görmeyi korumaktır. Günümüzde modifiye ETDRS teknikleri, eşik altı lazer uygulamaları ve floresan anjiyografi rehberliğinde hedefe yönelik tedaviler ile maküler hasarın azaltılması amaçlanmaktadır (90,91).

8.2. PDRP için Lazer Fotokoagülasyon

Panretinal fotokoagülasyon (PRP), PDRP ve yüksek riskli şiddetli NPDRP tedavisinde uzun yıllardır standart tedavi yöntemidir (89). PRP, iskemik retinanın metabolik yükünü azaltarak VEGF üretimini baskılar ve neovaskülarizasyonun gerilemesini sağlar (92,93). Diyabetik Retinopati Çalışması, PRP'nin ciddi görme kaybı riskini yaklaşık %50 oranında azalttığını göstermiştir (94). Bununla birlikte gece görmesinde azalma, periferik görme alanı kaybı ve maküler ödemde artış gibi yan etkiler görülebilir (65). Son yıllarda DRCR Protocol S çalışması, ranibizumab tedavisinin bazı PDRP hastalarında PRP'ye alternatif olabileceğini göstermiştir (96).

8.3. DMÖ için Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, kan-retina bariyerini stabilize ederek, inflamasyonu azaltarak ve VEGF ekspresyonunu baskılayarak etki gösterir (97). İntravitreal triamsinolon, deksametazon implantı ve diğer steroid preparatları özellikle anti-VEGF tedavisine yetersiz yanıt veren veya inflamatuvar bileşeni ön planda olan olgularda kullanılmaktadır. En önemli yan etkileri katarakt progresyonu ve göz içi basınç artışıdır (98-101).

8.4. DRP ve DMÖ için Anti-VEGF İlaçlar

VEGF, neovaskülarizasyon ve damar geçirgenliği artışında temel rol oynayan bir büyüme faktörüdür (102). Bu nedenle anti-VEGF ajanları günümüzde DMÖ ve PDRP tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Pegaptanib, bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept farklı klinik çalışmalarda görme keskinliğinde anlamlı iyileşme ve retinal kalınlıkta azalma sağlamıştır (103-120).

Bevacizumab yaygın olarak endikasyon dışı kullanılmakta olup maliyet etkin bir seçenektir (105,106). Ranibizumabın etkinliği READ-2, RESTORE, RESOLVE, RISE ve RIDE çalışmalarıyla gösterilmiş ve DMÖ tedavisi için onay almıştır (107-110). Aflibercept ise özellikle başlangıç görme keskinliği daha düşük olan hastalarda üstün sonuçlar göstermiştir (119,121). DRCR Protocol T çalışmasında, başlangıç görmesi kötü olan olgularda afliberceptin bevacizumaba göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (121). Bununla birlikte hastaların bir kısmında tedaviye rağmen makula ödeminin devam etmesi, VEGF dışındaki mekanizmaların da hastalık patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir.

8.5. DRP için Vitrektomi

Pars plana vitrektomi; persistan vitreus hemorajisi, traksiyonel retina dekolmanı, kombine retina dekolmanı ve ileri

evre PDRP olgularında uygulanmaktadır. Cerrahi sırasında vitreus temizlenmekte, fibrovasküler membranlar uzaklaştırılmakta ve gerekli durumlarda endolazer uygulanmaktadır. Diyabetik Retinopati Vitrektomi Çalışması, uygun hastalarda erken cerrahinin görsel sonuçları iyileştirebileceğini göstermiştir (102). Günümüzde cerrahi tekniklerdeki gelişmeler sayesinde vitrektominin başarı oranları geçmişe göre belirgin şekilde artmıştır.

9. PROGNOZ

Diyabetik retinopatinin prognozu; diyabet süresi, glisemik kontrol düzeyi, eşlik eden sistemik hastalıklar ve tedaviye uyum ile yakından ilişkilidir (111,112). Hastaların düzenli takip edilmesi ve tedavide gecikmenin geri dönüşümsüz görme kaybına yol açabileceği konusunda bilgilendirilmesi önem taşır. Erken evre retinopati uygun metabolik kontrol ile stabilize olabilirken, diyabetik makula ödemi bulunan birçok hastada uzun süreli anti-VEGF tedavisi gerekebilmektedir. İleri evre proliferatif diyabetik retinopati olgularında görsel prognoz; neovaskülarizasyonun kontrol altına alınmasına, maküler yapının korunmasına ve traksiyonel retina dekolmanının varlığına bağlıdır.

OCT ile elde edilen biyobelirteçler de görsel prognozun öngörülmesinde önemlidir. Retinanın iç katmanlarının düzensizliği (DRIL), dış retina tabakalarının bozulması (DORL), elipsoid zon bütünlüğü, makula kalınlığı, epiretinal membran, vitreomaküler traksiyon ve subretinal sıvı varlığı başlıca prognostik göstergeler arasında yer almaktadır (72,113).

10. KOMPLİKASYONLAR

Diyabetik retinopatinin başlıca görmeyi tehdit eden komplikasyonları diyabetik makula ödemi, vitreus hemorajisi, proliferatif diyabetik retinopati ve traksiyonel retina dekolmanıdır (102-104).

Anti-VEGF tedavilerine bağlı komplikasyonlar: göz içi basınç artışı, katarakt gelişimi, intravitreal hemoraji, retina yırtığı veya dekolmanı, endoftalmi ve ileri proliferatif olgularda traksiyonun artmasıdır.

Lazer fotokoagülasyona bağlı komplikasyonlar: maküler ödemde kötüleşme, periferik görme alanı kaybı, gece görmesinde azalma, kontrast duyarlılığında düşüş, kalıcı skotomlar ve nadiren eksüdatif retina veya koroid dekolmanıdır.

Vitrektomiye bağlı komplikasyonlar: katarakt gelişimi, göz içi basınç artışı, iyatrojenik retina yırtıkları ve buna bağlı regmatojen retina dekolmanıdır.

11. SONUÇ

Diyabetik retinopati, dünya genelinde önlenebilir görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir. Erken tanı, düzenli tarama programları, sistemik risk faktörlerinin kontrolü ve güncel tedavi yaklaşımları ile görme kaybının büyük ölçüde önlenmesi mümkündür. Anti-VEGF tedavileri ve gelişmiş görüntüleme yöntemleri hastalık yönetiminde önemli ilerlemeler sağlamış olup multidisipliner yaklaşım optimal hasta bakımının temelini oluşturmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, Banerjee S, Banerjee S, Downey L, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. *Eye (Lond)*. 2020;34(Suppl 1):1-51.
2. Sabanayagam C, Yip W, Ting DS, Tan G, Wong TY. Ten Emerging Trends in the Epidemiology of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. 2016;23(4):209-22.
3. Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(4):260-77.
4. Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16012.
5. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S135-s51.
6. Sayin N, Kara N, Pekel G. Ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015;6(1):92-108.
7. Vieira-Potter VJ, Karamichos D, Lee DJ. Ocular Complications of Diabetes and Therapeutic Approaches. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3801570.
8. Khan A, Petropoulos IN, Ponirakis G, Malik RA. Visual complications in diabetes mellitus: beyond retinopathy. *Diabet Med*. 2017;34(4):478-84.
9. Nittala MG, Keane PA, Zhang K, Sadda SR. Risk factors for proliferative diabetic retinopathy in a Latino American population. *Retina*. 2014;34(8):1594-9.

10. Porta M, Sjoelie AK, Chaturvedi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, et al. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2001;44(12):2203-9.
11. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124-36.
12. He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56(3):457-66.
13. Pedro RA, Ramon SA, Marc BB, Juan FB, Isabel MM. Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2010;17(4):251-65.
14. Hautala N, Hannula V, Palosaari T, Ebeling T, Falck A. Prevalence of diabetic retinopathy in young adults with type 1 diabetes since childhood: the Oulu cohort study of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(8):749-52.
15. Kung K, Chow KM, Hui EM, Leung M, Leung SY, Szeto CC, et al. Prevalence of complications among Chinese diabetic patients in urban primary care clinics: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2014;15:8.
16. Jee D, Lee WK, Kang S. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(10):6827-33.
17. Wang Y, Lin Z, Zhai G, Ding XX, Wen L, Li D, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic retinopathy and

diabetic macular edema in patients with early-and late-onset diabetes mellitus. *Ophthalmic research*. 2022;65(3):293-9.

18. Schreur V, van Asten F, Ng H, Weeda J, Groenewoud JMM, Tack CJ, et al. Risk factors for development and progression of diabetic retinopathy in Dutch patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(5):459-64.
19. Broe R, Rasmussen ML, Frydkjaer-Olsen U, Olsen BS, Mortensen HB, Peto T, et al. The 16-year incidence, progression and regression of diabetic retinopathy in a young population-based Danish cohort with type 1 diabetes mellitus: The Danish cohort of pediatric diabetes 1987 (DCPD1987). *Acta Diabetol*. 2014;51(3):413-20.
20. Thomas RL, Dunstan F, Luzio SD, Roy Chowdury S, Hale SL, North RV, et al. Incidence of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus attending the Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales: retrospective analysis. *Bmj*. 2012;344:e874.
21. Jones CD, Greenwood RH, Misra A, Bachmann MO. Incidence and progression of diabetic retinopathy during 17 years of a population-based screening program in England. *Diabetes Care*. 2012;35(3):592-6.
22. Olsen BS, Sjølie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2004;18(3):160-4.
23. Harjutsalo V, Maric C, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Groop PH. Sex-related differences in the long-term risk of

- microvascular complications by age at onset of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54(8):1992-9.
24. Ringholm L, Vestgaard M, Laugesen CS, Juul A, Damm P, Mathiesen ER. Pregnancy-induced increase in circulating IGF-I is associated with progression of diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes. *Growth Horm IGF Res*. 2011;21(1):25-30.
 25. Kaštelan S, Tomić M, Pavan J, Orešković S. Maternal immune system adaptation to pregnancy--a potential influence on the course of diabetic retinopathy. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:124.
 26. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, Schmidt MI, Wang JJ, Mitchell P, et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet*. 2008;371(9614):736-43.
 27. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *Jama*. 2007;298(8):902-16.
 28. Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(3):454-66.
 29. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(12):1707-15.
 30. Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1

- diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015;64(2):631-42.
31. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44(2):156-63.
 32. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1565-76.
 33. Do DV, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:Cd006127.
 34. Lim LS, Wong TY. Lipids and diabetic retinopathy. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(1):93-105.
 35. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(9):1079-84.
 36. Rema M, Srivastava BK, Anitha B, Deepa R, Mohan V. Association of serum lipids with diabetic retinopathy in urban South Indians--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye Study--2. *Diabet Med*. 2006;23(9):1029-36.
 37. Salinero-Fort M, San Andrés-Rebollo FJ, de Burgos-Lunar C, Arrieta-Blanco FJ, Gómez-Campelo P. Four-year incidence of diabetic retinopathy in a Spanish cohort: the MADIABETES study. *PLoS One*. 2013;8(10):e76417.

38. Wong TY, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(3):446-55.
39. Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, de Courten MP, Balkau B, McCarty DJ, et al. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1731-7.
40. Zhou Y, Wang C, Shi K, Yin X. Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(36):e12283.
41. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology.* 1991;98(8):1261-5.
42. Sobrin L, Chong YH, Fan Q, Gan A, Stanwyck LK, Kaidonis G, et al. Genetically Determined Plasma Lipid Levels and Risk of Diabetic Retinopathy: A Mendelian Randomization Study. *Diabetes.* 2017;66(12):3130-41.
43. Henricsson M, Nyström L, Blohmé G, Ostman J, Kullberg C, Svensson M, et al. The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care.* 2003;26(2):349-54.
44. Lu J, Hou X, Zhang L, Jiang F, Hu C, Bao Y, et al. Association between body mass index and diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2015;52(4):701-8.

45. Patel S, Chen H, Tinkham NH, Zhang K. Genetic susceptibility of diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2008;8(4):257-62.
46. Hallman DM, Huber JC, Jr., Gonzalez VH, Klein BE, Klein R, Hanis CL. Familial aggregation of severity of diabetic retinopathy in Mexican Americans from Starr County, Texas. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1163-8.
47. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-53.
48. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
49. Behl T, Kotwani A. Exploring the various aspects of the pathological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic retinopathy. *Pharmacol Res.* 2015;99:137-48.
50. Kador PF, Wyman M, Oates PJ. Aldose reductase, ocular diabetic complications and the development of topical Kinostat®. *Prog Retin Eye Res.* 2016;54:1-29.
51. Kern TS, Antonetti DA, Smith LEH. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy: Contribution and Limitations of Laboratory Research. *Ophthalmic Res.* 2019;62(4):196-202.
52. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6).

53. Coughlin BA, Feenstra DJ, Mohr S. Müller cells and diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2017;139:93-100.
54. Curtis TM, Hamilton R, Yong PH, McVicar CM, Berner A, Pringle R, et al. Müller glial dysfunction during diabetic retinopathy in rats is linked to accumulation of advanced glycation end-products and advanced lipoxidation end-products. *Diabetologia.* 2011;54(3):690-8.
55. Pannicke T, Iandiev I, Wurm A, Uckermann O, vom Hagen F, Reichenbach A, et al. Diabetes alters osmotic swelling characteristics and membrane conductance of glial cells in rat retina. *Diabetes.* 2006;55(3):633-9.
56. Vujosevic S, Midena E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Müller cells alterations. *J Diabetes Res.* 2013;2013:905058.
57. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye (Lond).* 2002;16(3):242-60.
58. Mori K, Duh E, Gehlbach P, Ando A, Takahashi K, Pearlman J, et al. Pigment epithelium-derived factor inhibits retinal and choroidal neovascularization. *J Cell Physiol.* 2001;188(2):253-63.
59. Freyberger H, Bröcker M, Yakut H, Hammer J, Effert R, Schifferdecker E, et al. Increased levels of platelet-derived growth factor in vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108(2):106-9.
60. Ziche M, Maglione D, Ribatti D, Morbidelli L, Lago CT, Battisti M, et al. Placenta growth factor-1 is chemotactic, mitogenic, and angiogenic. *Lab Invest.* 1997;76(4):517-31.

61. Vincent JA, Mohr S. Inhibition of caspase-1/interleukin-1beta signaling prevents degeneration of retinal capillaries in diabetes and galactosemia. *Diabetes*. 2007;56(1):224-30.
62. Lei X, Zhang J, Shen J, Hu LM, Wu Y, Mou L, et al. EPO attenuates inflammatory cytokines by Muller cells in diabetic retinopathy. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011;3(1):201-11.
63. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*. 1983;90(11):1301-17.
64. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S84-7.
65. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):766-85.
66. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-806.
67. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AE, Al-Shabraway M, Platt DH, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress. *Curr Drug Targets*. 2005;6(4):511-24.
68. Gao BB, Clermont A, Rook S, Fonda SJ, Srinivasan VJ, Wojtkowski M, et al. Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. *Nat Med*. 2007;13(2):181-8.

69. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1995;102(2):217-29.
 70. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(3):405-12.
 71. Zhang Q, Zhao G, Yang N, Zhang L. Fasting blood glucose levels in patients with different types of diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;162:277-92.
 72. Kwan CC, Fawzi AA. Imaging and Biomarkers in Diabetic Macular Edema and Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10):95.
 73. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):786-806.
 74. Ruia S, Tripathy K. *Fluorescein Angiography*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2026, StatPearls Publishing LLC.; 2026.
75. Lajmi H, Hmaied W, Othmen AB, Chelly Z, El Fekih L. Optical coherence tomography angiography microvascular changes in diabetics without diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol*. 2020;34(3):156-9.
 76. Dysli M, Rückert R, Munk MR. Differentiation of Underlying Pathologies of Macular Edema Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT). *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(3):474-83.

77. Blair K, Czyz CN. Central Retinal Vein Occlusion. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2026, StatPearls Publishing LLC.; 2026.

78. Tripathy K, Arsiwalla T. Hypertensive Retinopathy. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2026, StatPearls Publishing LLC.; 2026.

79. Bonanomi MT, Lavezzo MM. Sick cell retinopathy: diagnosis and treatment. Arq Bras Oftalmol. 2013;76(5):320-7.

80. Hassan A, Lanzino G, Wijdicks EF, Rabinstein AA, Flemming KD. Terson's syndrome. Neurocrit Care. 2011;15(3):554-8.

81. Terelak-Borys B, Skonieczna K, Grabska-Liberek I. Ocular ischemic syndrome - a systematic review. Med Sci Monit. 2012;18(8):Ra138-44.

82. Cochran ML, Mahabadi N, Czyz CN. Branch Retinal Vein Occlusion. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2026, StatPearls Publishing LLC.; 2026.

83. Scott IU, Figueroa MJ, Oden NL, Ip MS, Blodi BA, VanVeldhuisen PC. SCORE2 Report 5: Vision-Related Function in Patients With Macular Edema Secondary to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion. Am J Ophthalmol. 2017;184:147-56.

84. Simakurthy S, Tripathy K. Valsalva Retinopathy. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2026, StatPearls Publishing LLC.; 2026.

85. Elyadari M, Slassi N, Ghanem A, Bekkay R, Zarrouki M, Mouine S, et al. [Case report of rare post-traumatic

- subretinal hemorrhage]. J Fr Ophtalmol. 2017;40(5):e153-e6.
86. Clemente-Tomás R, Gargallo-Benedicto A, Schilt-Catafal M, García-Ibor F. Retinal arterial macroaneurysm: A study using optical coherence tomography and retinography. Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed). 2020;95(2):e15-e6.
87. Heydarian S, Jafari R, Dailami KN, Hashemi H, Jafarzadehpour E, Heirani M, et al. Ocular abnormalities in beta thalassemia patients: prevalence, impact, and management strategies. Int Ophthalmol. 2020;40(2):511-27.
88. Relhan N, Flynn HW, Jr. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study historical review and relevance to today's management of diabetic macular edema. Curr Opin Ophthalmol. 2017;28(3):205-12.
89. Neubauer AS, Ulbig MW. Laser treatment in diabetic retinopathy. Ophthalmologica. 2007;221(2):95-102.
90. Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, Beck RW, Callanan DG, Danis RP, et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol. 2007;125(4):469-80.
91. Luttrull JK, Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. Curr Diabetes Rev. 2012;8(4):274-84.
92. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med. 1994;331(22):1480-7.

93. Simó R, Lecube A, Segura RM, García Arumí J, Hernández C. Free insulin growth factor-I and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(3):376-82.
94. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol.* 1976;81(4):383-96.
95. Brucker AJ, Qin H, Antoszyk AN, Beck RW, Bressler NM, Browning DJ, et al. Observational study of the development of diabetic macular edema following panretinal (scatter) photocoagulation given in 1 or 4 sittings. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(2):132-40.
96. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2015;314(20):2137-46.
97. Cunningham MA, Edelman JL, Kaushal S. Intravitreal steroids for macular edema: the past, the present, and the future. *Surv Ophthalmol.* 2008;53(2):139-49.
98. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2006;113(9):1533-8.
99. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, Glassman AR, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(3):245-51.

100. Chew E, Strauber S, Beck R, Aiello LP, Antoszyk A, Bressler N, et al. Randomized trial of peribulbar triamcinolone acetonide with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema: a pilot study. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1190-6.
101. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(3):289-96.
102. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(6):961-9.
103. Cunningham ET, Jr., Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1747-57.
104. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, Dombi T, Ice KS. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1107-18.
105. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1860-7.
106. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic

- macular edema: 24-month data: report 3. Arch Ophthalmol. 2012;130(8):972-9.
107. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. Ophthalmology. 2010;117(11):2146-51.
 108. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL, 3rd, Friedman SM, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011;118(4):609-14.
 109. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. Diabetes Care. 2010;33(11):2399-405.
 110. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology. 2012;119(4):789-801.
 111. Schönfeld CL, Schneider T, Körner U, Heidenkummer HP, Kampik A. Prognostic factors in vitreous surgery for proliferative diabetic retinopathy. Ger J Ophthalmol. 1994;3(3):137-43.
 112. Fernández-Vigo J, Fandiño J, Cordido M. [Prognostic factors in the treatment of edematous diabetic retinopathy with focal photocoagulation]. Ophthalmologie. 1988;2(4):311-4.
 113. Acón D, Wu L. Multimodal Imaging in Diabetic Macular Edema. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2018;7(1):22-7.

RESTLESS LEGS SYNDROME: BEYOND DOPAMINE – EMERGING VASCULAR, METABOLIC AND NEUROINFLAMMATORY MECHANISMS

Aslı AKSOY GÜNDOĞDU¹

1. INTRODUCTION

Restless Legs Syndrome (RLS), also referred to as Willis–Ekbom disease, is a common neurological disorder characterized by an urge to move the legs, usually accompanied by unpleasant sensations that emerge or worsen during periods of rest. Symptoms are typically relieved, at least temporarily, by movement and tend to follow a circadian pattern, becoming more prominent in the evening and at night (Allen et al., 2014; Gossard et al., 2021; Castillo-Álvarez & Marzo-Sola, 2025). As a consequence, many patients experience difficulties initiating or maintaining sleep, often leading to substantial impairment in daily functioning (Gossard et al., 2021; Castillo-Álvarez & Marzo-Sola, 2025).

The clinical relevance of RLS extends well beyond its characteristic sensory and motor symptoms. Persistent sleep disruption may contribute to fatigue, excessive daytime sleepiness, reduced work productivity, mood disturbances, and cognitive complaints. Over the past two decades, growing attention has also been directed toward the possible association of RLS with cardiovascular and metabolic disorders, raising

¹ Assoc. Prof. Dr. Aslı Aksoy Gündoğdu, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Tekirdağ Namık Kemal University, Tekirdağ, Türkiye. ORCID: 0000-0002-6898-0469.

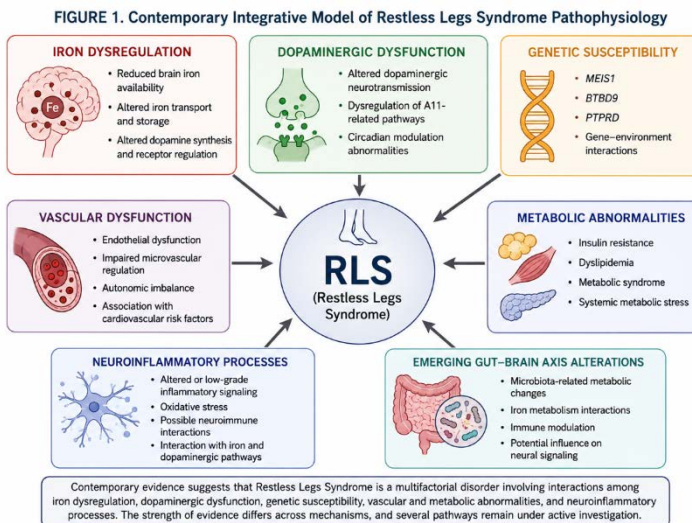
questions about whether the syndrome should be viewed solely as a neurological condition or as part of a broader systemic process (Trenkwalder et al., 2016; Gottlieb et al., 2017; Gossard et al., 2021).

Descriptions of symptoms compatible with RLS can be traced back to the writings of Sir Thomas Willis in the seventeenth century. However, it was Karl-Axel Ekbom who provided the first comprehensive clinical characterization of the disorder in the mid-twentieth century. Since then, considerable progress has been made in defining diagnostic criteria, improving epidemiological understanding, and exploring potential biological mechanisms. According to a recent systematic review and modelling analysis, the global prevalence of RLS among adults aged 20–79 years was estimated to be approximately 7.1%, although prevalence varies considerably across regions, populations, and diagnostic approaches (Song et al., 2024). Women are affected more frequently than men, and symptom prevalence generally increases with age (Song et al., 2024; Gossard et al., 2021).

For many years, research on RLS was dominated by two interconnected concepts: central iron deficiency and dopaminergic dysfunction. This framework was supported by observations demonstrating altered brain iron homeostasis in affected individuals and by the clinical efficacy of dopaminergic therapies (Khan et al., 2017; Gossard et al., 2021; Castillo-Álvarez & Marzo-Sola, 2025). Nevertheless, several aspects of the disorder remain difficult to explain through these mechanisms alone. Clinical heterogeneity, variable treatment responses, augmentation associated with long-term dopaminergic therapy, and the frequent coexistence of systemic comorbidities have all challenged the notion that RLS represents a purely dopaminergic disorder (Garcia-Borreguero et al., 2016; Earley et al., 2017; Manconi et al., 2021).

Recent investigations have increasingly focused on mechanisms that extend beyond the traditional model. Emerging evidence suggests that vascular dysfunction, metabolic abnormalities, chronic low-grade inflammation, oxidative stress, autonomic dysregulation, and alterations in the gut–brain axis may contribute to the development or expression of RLS (Trenkwalder et al., 2016; Gottlieb et al., 2017; Vlasie et al., 2022; Gossard et al., 2021). Although the relative importance of these factors remains uncertain, their growing recognition has broadened current perspectives on the disorder and stimulated interest in more integrative pathophysiological models (Manconi et al., 2021; Castillo-Álvarez & Marzo-Sola, 2025).

This chapter examines the evolving understanding of RLS by first reviewing the classical concepts of iron deficiency and dopaminergic dysfunction and then exploring emerging vascular, metabolic, and neuroinflammatory mechanisms. Particular attention is given to areas in which recent findings have challenged traditional assumptions and opened new directions for research.



2. CLASSICAL PATHOPHYSIOLOGICAL CONCEPTS OF RLS

Despite substantial advances in recent years, the pathophysiology of RLS continues to be largely interpreted through the lens of two fundamental mechanisms: disturbances in brain iron homeostasis and alterations in dopaminergic neurotransmission. These concepts have shaped both scientific understanding and therapeutic strategies for decades. However, while they provide an essential framework for interpreting the disorder, they do not fully explain the diversity of clinical presentations or the growing body of evidence linking RLS to systemic biological processes (Connor et al., 2017; Manconi et al., 2021; Gossard et al., 2021).

2.1. Iron Deficiency and Brain Iron Homeostasis

Iron is involved in numerous neurological functions, including neurotransmitter synthesis, mitochondrial energy production, myelin formation, and cellular oxidative metabolism. Among the biological abnormalities reported in RLS, disturbances of iron regulation have been among the most consistent findings. Importantly, the relationship between iron deficiency and RLS appears to extend beyond simple reductions in peripheral iron stores (Connor et al., 2017; Gossard et al., 2021).

Several neuroimaging, neuropathological, and cerebrospinal fluid studies have suggested that iron availability may be altered within specific brain regions implicated in sensorimotor processing and dopaminergic regulation. These observations have led to the concept of brain iron dysregulation, whereby alterations in iron transport, storage, mobilization, or utilization may occur despite normal systemic iron measurements (Connor et al., 2017; Manconi et al., 2021). More recent MRI-based evidence has also emphasized heterogeneity across studies,

suggesting that the issue may not simply be uniformly reduced brain iron, but rather altered brain iron homeostasis or mobilization in selected neural circuits (Beliveau et al., 2022).

Such abnormalities may influence dopamine synthesis and receptor regulation, potentially contributing to the circadian pattern and sensory manifestations of the disorder. Clinical observations further support the importance of iron homeostasis. In selected patients, particularly those with low ferritin or reduced transferrin saturation, iron replacement therapy can lead to meaningful symptom improvement (Gossard et al., 2021; Silber et al., 2021). Nevertheless, not all individuals with RLS exhibit evidence of peripheral iron deficiency, and treatment responses remain variable. These findings suggest that iron dysregulation is an important but incomplete explanation for disease pathogenesis (Connor et al., 2017; Beliveau et al., 2022).

2.2. Dopaminergic Dysfunction

The dopaminergic hypothesis emerged largely from the observation that dopaminergic medications are capable of reducing RLS symptoms in many patients. This therapeutic response, together with experimental findings implicating dopaminergic pathways, established dopamine dysfunction as a central component of RLS pathophysiology (Gossard et al., 2021; Manconi et al., 2021).

Particular attention has been directed toward dopaminergic pathways involving the hypothalamic A11 system, which provides descending projections to the spinal cord and may influence sensory processing, motor excitability, and circadian regulation. Alterations within these pathways have been proposed as potential contributors to the characteristic symptoms of RLS. Furthermore, interactions between iron metabolism and dopamine function provide an additional biological link between

the two classical mechanisms (Connor et al., 2017; Ferré et al., 2021).

Despite its clinical relevance, the dopaminergic model has important limitations. One of the most significant challenges is augmentation, a phenomenon in which symptoms progressively worsen during long-term dopaminergic treatment, often with earlier symptom onset, increased intensity, shorter latency at rest, or spread to other body regions. In addition, treatment response varies substantially, and some patients derive only limited benefit from dopaminergic agents or develop adverse effects that restrict their use (Garcia-Borreguero et al., 2016; Silber et al., 2021). These observations suggest that dopamine-related abnormalities are likely to represent one component of a more complex pathophysiological network rather than the sole driver of disease.

2.3. Genetic Susceptibility

Genetic factors are believed to contribute significantly to disease susceptibility, particularly in familial and early-onset forms of RLS. Over the past two decades, genome-wide association studies have identified several risk loci, including variants involving MEIS1, BTBD9, PTPRD, and other genes associated with neurodevelopmental processes, iron regulation, and synaptic function (Winkelmann et al., 2017; Schormair et al., 2017; Sarayloo et al., 2019).

The identification of these genetic associations has provided important insights into biological pathways that may predispose individuals to RLS. MEIS1 has attracted particular attention because it represents one of the strongest and most consistently replicated genetic signals in RLS and may be linked to neurodevelopmental and iron-related pathways (Sarayloo et al., 2019). At the same time, currently identified variants explain only a portion of disease risk and do not adequately account for differences in symptom severity, progression, or treatment

response (Winkelmann et al., 2017; Schormair et al., 2017). Consequently, genetic susceptibility is best viewed as one element within a multifactorial framework in which environmental influences, metabolic status, vascular health, and inflammatory processes may also play important roles.

Table 1. Major Biological Mechanisms Implicated in Restless Legs Syndrome

Mechanism	Key Findings	Current Level of Evidence	Potential Clinical Relevance
Brain iron dysregulation	Reduced brain iron availability and altered iron homeostasis	Strong	Supports iron replacement strategies in selected patients
Dopaminergic dysfunction	Altered dopaminergic neurotransmission and circadian regulation	Strong	Basis for dopaminergic therapies
Genetic susceptibility	Associations with MEIS1, BTBD9, PTPRD and other loci	Moderate to strong	Contributes to disease susceptibility
Vascular dysfunction	Endothelial abnormalities and altered vascular regulation	Moderate	Possible link to cardiovascular comorbidity
Metabolic abnormalities	Associations with obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome	Moderate	May influence disease severity and symptom burden
Oxidative stress	Evidence of altered oxidative balance and cellular stress	Limited to moderate	Potential therapeutic target
Low-grade inflammatory pathways	Altered inflammatory signaling reported in some studies	Limited to moderate	Under investigation
Gut-brain axis alterations	Emerging evidence of microbiota-related mechanisms	Preliminary	Future research area

Abbreviations: RLS, Restless Legs Syndrome.

3. EMERGING VASCULAR AND METABOLIC MECHANISMS

Although vascular and metabolic abnormalities were once regarded primarily as coincidental comorbidities, this perspective has become increasingly difficult to sustain. A growing number of epidemiological and clinical studies have reported associations between RLS and conditions such as hypertension, cardiovascular disease, obesity, metabolic syndrome, and diabetes mellitus (Gottlieb et al., 2017; Hwang et al., 2018; Manconi et al., 2021). Whether these relationships are causal remains uncertain; nevertheless, their consistency has encouraged a broader view of the disorder and prompted investigation into mechanisms that extend beyond the nervous system alone (Gottlieb et al., 2017; Gossard et al., 2021).

3.1. Cardiovascular Risk and Endothelial Dysfunction

The relationship between RLS and cardiovascular disease has attracted considerable attention over the past two decades. Early investigations primarily focused on the impact of sleep disruption and periodic limb movements during sleep, whereas more recent studies have explored whether shared biological mechanisms might contribute to both conditions (Gottlieb et al., 2017; Chenini et al., 2019). Although the nature of this association remains a matter of debate, available evidence suggests that at least some individuals with RLS may carry a greater burden of cardiovascular risk factors than the general population (Hwang et al., 2018; Manconi et al., 2021).

Several observational studies have reported higher rates of hypertension, coronary artery disease, stroke, and cardiovascular morbidity among patients with RLS. However, findings have not been entirely consistent across populations, and some of the observed associations may be influenced by age, obesity, sleep disorders, diabetes, dyslipidemia, and other comorbid conditions

(Gottlieb et al., 2017; Hwang et al., 2018). In a meta-analysis, individuals with RLS showed a modestly increased prevalence of hypertension, but the association was attenuated in subgroup analyses that adjusted for cardiovascular risk factors, underscoring the need for cautious interpretation (Hwang et al., 2018). Consequently, it remains difficult to determine whether RLS independently increases cardiovascular risk or simply coexists with disorders that share similar risk profiles.

One mechanism that has received particular attention is sympathetic nervous system activation. Repetitive sensory symptoms and periodic limb movements during sleep may be accompanied by transient increases in blood pressure and heart rate during sleep (Cassel et al., 2016; Gottlieb et al., 2017). More recent physiological data also suggest that periods with periodic limb movements may be associated with increased sympathetic activity and heart-rate arousal responses, although the magnitude of this effect may vary according to individual susceptibility and movement characteristics (Sforza et al., 2019). Over time, recurrent autonomic fluctuations could contribute to vascular stress and impaired cardiovascular regulation, although their long-term clinical consequences remain incompletely understood.

Endothelial dysfunction has emerged as another potential component of this relationship. The endothelium plays a central role in maintaining vascular homeostasis through the regulation of vasodilation, inflammation, oxidative balance, and thrombosis. Impairment of endothelial function has been implicated in a wide range of cardiovascular and metabolic disorders and may represent a common biological pathway connecting RLS with systemic disease (Gottlieb et al., 2017). In a study evaluating ambulatory blood pressure and endothelial function, patients with RLS showed abnormalities in 24-hour blood pressure regulation, including a higher frequency of systolic non-dipping profiles;

however, endothelial function measured by peripheral arterial tonometry was comparable between patients and controls (Chenini et al., 2019). These findings suggest that vascular regulation may be altered in RLS, but they do not establish endothelial dysfunction as a universal or causal feature of the disorder.

Despite these observations, important questions remain unanswered. Whether endothelial dysfunction contributes directly to symptom generation or merely reflects accompanying vascular and metabolic abnormalities is still unclear. Future studies incorporating objective vascular biomarkers, ambulatory cardiovascular monitoring, polysomnographic measures of periodic limb movements, and longitudinal follow-up will be necessary to clarify the direction and clinical significance of this association (Gottlieb et al., 2017; Chenini et al., 2019).

3.2. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance

Interest in the metabolic aspects of RLS has grown substantially in recent years. While earlier research largely focused on neurological mechanisms, accumulating evidence suggests that metabolic disturbances may also influence disease susceptibility and clinical expression. Among these disturbances, metabolic syndrome, obesity, impaired glucose metabolism, and diabetes mellitus have received particular attention (Trenkwalder et al., 2018; Manconi et al., 2021; Vlasie et al., 2022).

Metabolic syndrome encompasses a cluster of interrelated abnormalities including central obesity, hypertension, impaired glucose metabolism, and dyslipidemia. Several studies have reported associations between RLS and metabolic or cardiometabolic conditions, although the strength of these associations has varied between cohorts (Trenkwalder et al., 2018; Vlasie et al., 2022). In patients with type 2 diabetes mellitus, RLS appears to be relatively common, and a large

pooling analysis of observational studies reported an increased prevalence of RLS among individuals with diabetes compared with non-diabetic populations (Ning et al., 2022). However, interpretation remains complicated by the frequent coexistence of peripheral neuropathy, chronic kidney disease, obesity, sleep disorders, and vascular comorbidities in diabetic populations.

Insulin resistance has been proposed as one of the mechanisms that may link metabolic dysfunction to RLS. Beyond its role in glucose regulation, insulin resistance is associated with endothelial dysfunction, chronic low-grade inflammation, oxidative stress, and altered cellular energy metabolism. These processes may affect both central and peripheral neural pathways involved in sensory and motor regulation (Hoogeveen & Ballantyne, 2021; Baneu et al., 2024). Nevertheless, causality remains difficult to establish. Sleep fragmentation and reduced sleep quality, which are common consequences of RLS, may themselves contribute to impaired metabolic regulation, creating a potentially bidirectional relationship (Bener et al., 2019; Trenkwalder et al., 2018).

The possibility that metabolic disturbances influence RLS pathophysiology is particularly intriguing because it expands the disorder beyond a purely neurological framework. However, available evidence remains largely observational, and further research is needed to determine whether metabolic abnormalities represent contributors to disease mechanisms, modifiers of symptom severity, or secondary consequences of chronic sleep disruption (Trenkwalder et al., 2018; Manconi et al., 2021; Vlasie et al., 2022).

3.3. Dyslipidemia and Atherogenic Burden

The role of lipid metabolism in RLS has received comparatively less attention than iron homeostasis or dopaminergic dysfunction. Nevertheless, growing interest in the

vascular and metabolic dimensions of the disorder has prompted investigation into whether alterations in lipid profiles may have pathophysiological relevance. At present, the available evidence should be interpreted cautiously, as lipid-related findings in RLS are limited and not entirely consistent.

Traditional lipid parameters have yielded mixed results across studies. Some investigations, particularly those conducted in populations with diabetes or other cardiometabolic comorbidities, have reported differences in low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and related metabolic parameters between individuals with and without RLS (Bener et al., 2019). However, these associations may be influenced by obesity, glycemic control, neuropathy, renal function, sleep quality, medication exposure, and other comorbid factors. Therefore, dyslipidemia should not be regarded as an established causal mechanism in RLS, but rather as a potential contributor within a broader cardiometabolic context (Bener et al., 2019; Ning et al., 2022; Trenkwalder et al., 2018).

More recently, attention has shifted toward composite lipid indices that may better capture the overall atherogenic environment. Measures such as the triglyceride-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio, the Atherogenic Index of Plasma, non-HDL cholesterol-based indices, and remnant cholesterol have been proposed as markers of cardiometabolic risk that integrate multiple aspects of lipid metabolism. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio has been reviewed as a simple surrogate marker of insulin resistance, although its performance may vary according to sex, ethnicity, and metabolic background (Baneu et al., 2024). Remnant cholesterol and triglyceride-rich lipoproteins are also increasingly recognized as contributors to residual cardiovascular risk beyond conventional LDL cholesterol measures (Aguilar-Salinas & Chapman, 2020; Hoogeveen & Ballantyne, 2021; Quispe et al., 2021).

From a biological perspective, dyslipidemia may influence pathways that have already been implicated in RLS, including endothelial dysfunction, oxidative stress, autonomic imbalance, and low-grade inflammatory signaling. Such mechanisms provide a theoretical basis for considering atherogenic burden as more than a coincidental finding (Gottlieb et al., 2017; Hoogeveen & Ballantyne, 2021; Quispe et al., 2021). However, direct evidence linking composite lipid indices to RLS pathogenesis remains limited. At present, it is more appropriate to consider atherogenic markers as exploratory indicators of systemic metabolic burden rather than established biomarkers of RLS (Aguilar-Salinas & Chapman, 2020; Hoogeveen & Ballantyne, 2021; Trenkwalder et al., 2018).

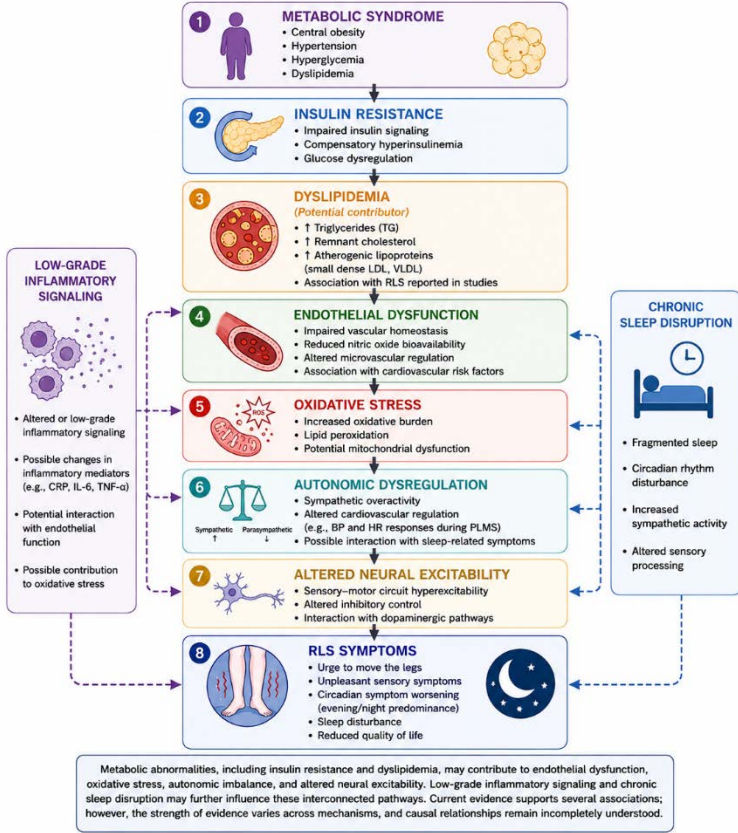
Taken together, current findings support the view that vascular and metabolic factors deserve consideration within contemporary models of RLS pathophysiology. While these mechanisms do not replace the classical concepts of iron deficiency and dopaminergic dysfunction, they may help explain aspects of the disorder that have remained difficult to reconcile within traditional frameworks (Trenkwalder et al., 2018; Manconi et al., 2021; Vlasie et al., 2022).

Table 2. Emerging Vascular, Metabolic, and Inflammatory Factors Potentially Associated with Restless Legs Syndrome

Domain	Examples	Proposed Biological Relevance
Cardiovascular factors	Hypertension, coronary artery disease, cerebrovascular disease	Possible shared vascular mechanisms and autonomic dysregulation
Endothelial dysfunction	Reduced nitric oxide bioavailability, impaired vascular homeostasis	May contribute to vascular and neural dysfunction
Insulin resistance	Hyperinsulinemia, impaired glucose metabolism	Potential interaction with inflammatory and vascular pathways
Metabolic syndrome	Central obesity, hypertension, dyslipidemia, hyperglycemia	Associated with increased systemic metabolic burden
Dyslipidemia	Elevated triglycerides, altered HDL-C and LDL-C profiles	Potential contributor to endothelial dysfunction and oxidative stress
Atherogenic lipid indices	TG/HDL-C ratio, Atherogenic Index of Plasma (AIP), non-HDL-C-based indices, remnant cholesterol	Emerging markers of cardiometabolic risk
Oxidative stress	Increased oxidative burden, lipid peroxidation	May influence neuronal excitability and vascular health
Inflammatory signaling	Possible alterations in CRP, IL-6, TNF- α and related mediators	Evidence remains heterogeneous
Gut–brain axis alterations	Microbiota-related metabolic and immune interactions	Emerging area of investigation

Abbreviations: AIP, Atherogenic Index of Plasma; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides.

FIGURE 2. Proposed Vascular–Metabolic Pathways Potentially Contributing to Restless Legs Syndrome



4. NEUROINFLAMMATION AND SYSTEMIC BIOLOGICAL NETWORKS

In recent years, increasing attention has been directed toward the potential role of neuroinflammation in the pathophysiology of RLS. Although the disorder has traditionally been viewed through the framework of iron deficiency and dopaminergic dysfunction, these mechanisms do not fully explain its clinical heterogeneity or its association with a range of systemic conditions. Consequently, investigators have begun to explore whether inflammatory and oxidative pathways may

contribute to disease susceptibility, symptom expression, or progression (Jiménez-Jiménez et al., 2023; Manconi et al., 2021; Vlasie et al., 2022).

Unlike classical neuroinflammatory disorders characterized by overt immune activation, RLS appears to be associated, if at all, with more subtle alterations in inflammatory regulation. A recent systematic review and meta-analysis reported a possible trend toward higher C-reactive protein levels and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with RLS, although the findings were not consistently significant across statistical models (Jiménez-Jiménez et al., 2023). Therefore, current evidence supports a cautious interpretation: inflammatory pathways may be involved in RLS, but they should not be regarded as established primary mechanisms.

One possible explanation for these observations is that inflammation does not act as an isolated pathogenic mechanism but rather interacts with other biological systems already implicated in RLS. Inflammatory mediators may influence iron metabolism, neurotransmitter function, endothelial integrity, and neuronal excitability. Consequently, even low-grade inflammatory activity may have the potential to amplify symptoms through its effects on multiple interconnected pathways (Jiménez-Jiménez et al., 2023; Vlasie et al., 2022).

4.1. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction

Oxidative stress has emerged as another mechanism that may bridge neurological and systemic aspects of RLS. Under physiological conditions, cellular antioxidant systems maintain a balance between the production and elimination of reactive oxygen species. Disruption of this balance can lead to oxidative damage affecting proteins, lipids, and nucleic acids. In RLS, oxidative stress has been discussed as a plausible mechanism that may interact with iron dysregulation, vascular dysfunction,

inflammation, and sleep fragmentation, although direct evidence remains limited (Manconi et al., 2021; Vlasie et al., 2022).

Several factors implicated in RLS, including iron dysregulation, sleep fragmentation, metabolic abnormalities, and vascular dysfunction, have also been associated with increased oxidative burden. Earlier clinical studies reported alterations in oxidative stress-related markers and autonomic nervous system parameters in patients with RLS, suggesting a possible link between oxidative burden and systemic physiological dysregulation (Cikrikcioglu et al., 2011). However, more recent reviews emphasize that oxidative stress should be considered a plausible but incompletely established pathway rather than a confirmed primary mechanism in RLS (Manconi et al., 2021; Vlasie et al., 2022).

Mitochondrial dysfunction has also attracted interest because of its potential influence on neuronal energy metabolism. Neurons involved in sensorimotor processing have substantial metabolic demands, and disturbances in mitochondrial function could theoretically alter neuronal excitability and network activity. At present, however, direct evidence for mitochondrial dysfunction in RLS remains preliminary; therefore, mitochondrial pathways should be viewed as a promising area for future research rather than an established mechanism (Manconi et al., 2021; Vlasie et al., 2022).

4.2. The Gut–Brain Axis

The growing recognition of bidirectional communication between the gastrointestinal tract and the central nervous system has transformed understanding of many neurological disorders. Through neural, immune, endocrine, and metabolic pathways, the gut microbiota can influence brain function and behavior, while the central nervous system can in turn affect gastrointestinal

physiology. Although this concept is increasingly relevant in neurology, its application to RLS remains at an early stage.

Research examining the gut–brain axis in RLS remains limited; nevertheless, recent data suggest that this pathway may warrant further attention. A recent metagenomic study investigating gut microbiota in RLS reported microbiota-related differences and highlighted the need to explore whether microbial signatures may be linked to disease biology or clinical phenotype (Montini et al., 2026). These findings are preliminary but relevant, because gut microbiota alterations may interact with systemic inflammation, metabolic dysfunction, and iron metabolism, all of which have been implicated in contemporary models of RLS (Montini et al., 2026; Vlasie et al., 2022).

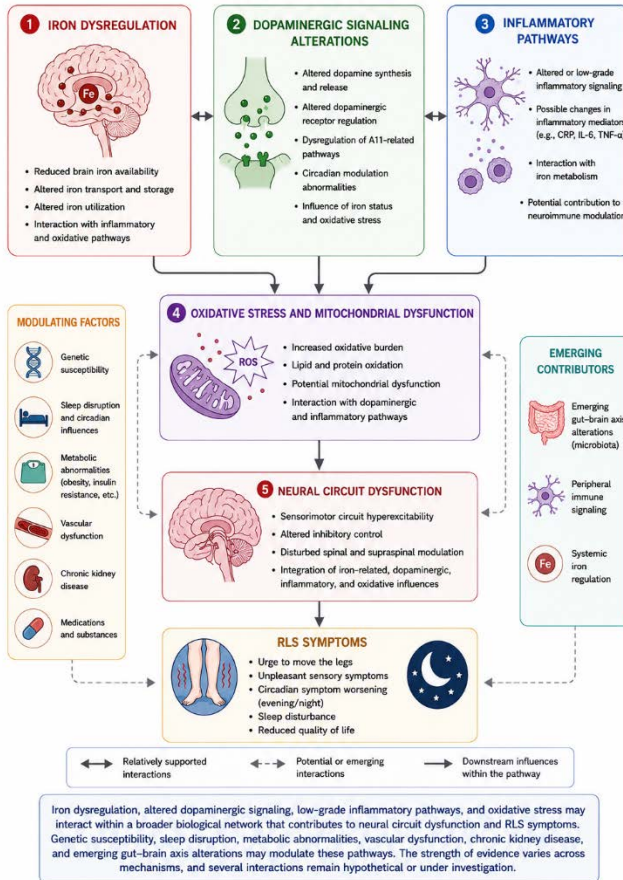
At present, direct evidence linking specific microbiome alterations to RLS is insufficient to support definitive conclusions. However, the gut–brain axis provides an attractive conceptual framework through which metabolic, inflammatory, and neurological processes may be integrated. Future studies employing microbiome profiling, metabolomic approaches, and longitudinal designs may help clarify whether this relationship has clinical relevance (Montini et al., 2026).

4.3. Toward an Integrative Model of RLS

The expanding body of literature on vascular, metabolic, and inflammatory mechanisms has encouraged a gradual shift away from viewing RLS as a disorder driven by a single biological abnormality. Instead, contemporary evidence increasingly supports a multifactorial model in which genetic susceptibility, iron dysregulation, neurotransmitter alterations, vascular health, metabolic status, inflammatory signaling, and oxidative stress may interact in complex ways (Manconi et al., 2021; Trenkwalder et al., 2018; Vlasie et al., 2022).

Importantly, these emerging mechanisms should not be regarded as alternatives to the classical concepts of iron deficiency and dopaminergic dysfunction. Rather, they may represent complementary pathways that help explain differences in symptom severity, disease progression, treatment response, and comorbidity profiles among patients. Such an integrative perspective may ultimately provide a more comprehensive understanding of the disorder and facilitate the development of novel therapeutic approaches (Manconi et al., 2021; Trenkwalder et al., 2018).

FIGURE 3. Integrative Interactions Among Iron Dysregulation, Dopaminergic Signaling, Inflammatory Pathways, and Oxidative Stress in RLS



5. CLINICAL IMPLICATIONS AND FUTURE DIRECTIONS

The evolving understanding of RLS pathophysiology has important clinical implications. For many years, treatment strategies were largely based on the assumption that dopaminergic dysfunction represented the primary mechanism underlying the disorder. Although dopaminergic therapies remain effective for many patients, increasing recognition of augmentation, variable treatment responses, and the presence of systemic comorbidities has highlighted the limitations of a purely dopamine-centered approach (Garcia-Borreguero et al., 2016; Silber et al., 2021; Winkelman et al., 2025).

The emerging evidence linking RLS with vascular dysfunction, metabolic abnormalities, and low-grade inflammation suggests that a broader clinical perspective may be warranted. Assessment of cardiovascular risk factors, metabolic health, sleep quality, iron status, medication exposure, and associated medical conditions may provide a more comprehensive understanding of the individual patient. Such an approach is particularly relevant given the frequent coexistence of hypertension, obesity, diabetes mellitus, chronic kidney disease, and other cardiometabolic disorders in patients with RLS (Trenkwalder et al., 2018; Manconi et al., 2021; Vlasie et al., 2022).

From a therapeutic standpoint, growing interest has focused on interventions that extend beyond symptom control alone. Optimization of iron status remains an important component of management, while $\alpha 2\delta$ ligands have become increasingly prominent, particularly in patients at risk for augmentation or in those in whom long-term dopaminergic therapy is undesirable (Silber et al., 2021; Winkelman et al., 2025). At the same time, emerging research raises the possibility

that interventions targeting vascular health, metabolic dysfunction, oxidative stress, or inflammatory pathways could influence disease expression. However, evidence supporting such strategies remains limited, and further studies are required before they can be incorporated into routine clinical practice (Manconi et al., 2021; Vlasie et al., 2022).

Future research should aim to clarify the temporal and causal relationships among neurological, vascular, metabolic, and inflammatory mechanisms. Longitudinal studies, multimodal biomarker approaches, advanced neuroimaging techniques, and systems biology models may provide valuable insights into disease heterogeneity and treatment response. A more integrated understanding of RLS may ultimately facilitate the development of personalized therapeutic strategies and improve long-term patient outcomes (Trenkwalder et al., 2018; Manconi et al., 2021; Winkelman et al., 2025).

6. CONCLUSION

RLS is a common and often burdensome neurological disorder whose pathophysiology has traditionally been explained by central iron deficiency and dopaminergic dysfunction. While these mechanisms remain fundamental to current understanding, they do not fully account for the complexity of the disorder or its broad spectrum of clinical manifestations (Manconi et al., 2021; Gossard et al., 2021).

Accumulating evidence indicates that vascular abnormalities, metabolic disturbances, oxidative stress, and neuroinflammatory processes may also contribute to disease susceptibility and symptom expression. Although many questions remain unanswered, these findings have expanded contemporary perspectives on RLS and encouraged the development of more

comprehensive pathophysiological models (Trenkwalder et al., 2018; Manconi et al., 2021; Vlasie et al., 2022).

Rather than replacing the classical concepts, emerging vascular, metabolic, and neuroinflammatory mechanisms appear to complement existing theories and help explain the heterogeneity observed among patients. Continued investigation of these interconnected pathways may not only improve understanding of disease biology but also identify novel biomarkers and therapeutic targets. As the field continues to evolve, RLS is increasingly being viewed not as a disorder driven by a single mechanism, but as a complex condition arising from the interaction of multiple central and systemic processes.

REFERENCES

- Allen, R. P., Picchiatti, D. L., Garcia-Borreguero, D., Ondo, W. G., Walters, A. S., Winkelman, J. W., ... Lee, H. B. (2014). *Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group consensus criteria. Sleep Medicine, 15*(8), 860–873. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.025>
- Aguilar-Salinas, C. A., & Chapman, M. J. (2020). *Remnant lipoproteins: Are they equal to or more atherogenic than LDL? Current Opinion in Lipidology, 31*(3), 132–139. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000682>
- Beliveau, V., Stefani, A., Birkl, C., Kremser, C., Gizewski, E. R., Högl, B., & Scherfler, C. (2022). *Revisiting brain iron deficiency in restless legs syndrome using magnetic resonance imaging. NeuroImage: Clinical, 34*, 103024. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103024>
- Baneu, P., Văcărescu, C., Drăgan, S. R., Cirin, L., Lazăr-Höcher, A. I., Cozgară, A., Faur-Grigori, A. A., Crișan, S., Gaiță, D., Luca, C. T., & Cozma, D. (2024). *The triglyceride/HDL ratio as a surrogate biomarker for insulin resistance. Biomedicine, 12*(7), 1493. <https://doi.org/10.3390/biomedicine12071493>
- Bener, A., Al-Hamaq, A. O. A. A., Ağan, A. F., Öztürk, M., & Ömer, A. (2019). *The prevalence of restless legs syndrome and comorbid condition among patient with type 2 diabetes mellitus visiting primary healthcare. Journal of Family Medicine and Primary Care, 8*(12), 3814–3820. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_463_19
- Cassel, W., Kesper, K., Bauer, A., Grieger, F., Schollmayer, E., Joeres, L., & Trenkwalder, C. (2016). *Significant association between systolic and diastolic blood pressure*

elevations and periodic limb movements in patients with idiopathic restless legs syndrome. Sleep Medicine, 17, 109–120. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.12.019>

Castillo-Álvarez, F., & Marzo-Sola, M. E. (2025). *Restless legs syndrome. Pathophysiology, diagnosis and treatment. Medicina Clínica, 164(2), 84–90. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2024.05.026>*

Chenini, S., Rassa, A. L., Guiraud, L., Evangelista, E., Barateau, L., Lopez, R., ... Dauvilliers, Y. (2019). *Blood pressure profile and endothelial function in restless legs syndrome. Scientific Reports, 9, 15933. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52401-4>*

Cikrikcioglu, M. A., Hursitoglu, M., Erkal, H., Kınas, B. E., Sztajzel, J., Cakirca, M., ... Tukek, T. (2011). *Oxidative stress and autonomic nervous system functions in restless legs syndrome. European Journal of Clinical Investigation, 41(7), 734–742. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02461.x>*

Connor, J. R., Patton, S., Oexle, K., & Allen, R. P. (2017). *Iron and restless legs syndrome: Treatment, genetics and pathophysiology. Sleep Medicine, 31, 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.07.028>*

Earley, C. J., Uhl, G. R., Clemens, S., & Ferré, S. (2017). *Connectome and molecular pharmacological differences in the dopaminergic system in restless legs syndrome (RLS): Plastic changes and neuroadaptations that may contribute to augmentation. Sleep Medicine, 31, 71–77. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.003>*

Ferré, S., Guitart, X., Quiroz, C., Rea, W., García-Malo, C., Garcia-Borreguero, D., Allen, R. P., & Earley, C. J. (2021). *Akathisia and restless legs syndrome: Solving the*

dopaminergic paradox. Sleep Medicine Clinics, 16(2), 249–267. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2021.02.012>

Garcia-Borreguero, D., Silber, M. H., Winkelman, J. W., Högl, B., Bainbridge, J., Buchfuhrer, M., ... Allen, R. P. (2016). *Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation. Sleep Medicine, 21, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.01.017>*

Gossard, T. R., Trotti, L. M., Videnovic, A., & St Louis, E. K. (2021). *Restless legs syndrome: Contemporary diagnosis and treatment. Neurotherapeutics, 18(1), 140–155. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01019-4>*

Gottlieb, D. J., Somers, V. K., Punjabi, N. M., & Winkelman, J. W. (2017). *Restless legs syndrome and cardiovascular disease: A research roadmap. Sleep Medicine, 31, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.08.008>*

Hoogeveen, R. C., & Ballantyne, C. M. (2021). *Residual cardiovascular risk at low LDL: Remnants, lipoprotein(a), and inflammation. Clinical Chemistry, 67(1), 143–153. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa252>*

Hwang, I. C., Na, K. S., & Lee, Y. J. (2018). *Higher prevalence of hypertension among individuals with restless legs syndrome: A meta-analysis. Psychiatry Investigation, 15(7), 701–709. <https://doi.org/10.30773/pi.2018.02.26>*

Jiménez-Jiménez, F. J., Alonso-Navarro, H., García-Martín, E., & Agúndez, J. A. G. (2023). *Inflammatory factors and restless legs syndrome: A systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine Reviews, 68, 101744. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2022.101744>*

- Khan, F. H., Ahlberg, C. D., Chow, C. A., Shah, D. R., & Koo, B. B. (2017). *Iron, dopamine, genetics, and hormones in the pathophysiology of restless legs syndrome*. *Journal of Neurology*, 264(8), 1634–1641. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8431-1>
- Manconi, M., Garcia-Borreguero, D., Schormair, B., Videnovic, A., Berger, K., Ferri, R., ... Dauvilliers, Y. (2021). *Restless legs syndrome*. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, 80. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00311-z>
- Montini, A., Pellegrini, C., Loddo, G., Ravaioli, F., Baldelli, L., Mainieri, G., ... Provini, F. (2026). *Analysis of gut microbiota in restless legs syndrome: Searching for a metagenomic signature*. *Sleep*, 49(4), zsaf383. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaf383>
- Ning, P., Mu, X., Yang, X., Li, T., & Xu, Y. (2022). *Prevalence of restless legs syndrome in people with diabetes mellitus: A pooling analysis of observational studies*. *EClinicalMedicine*, 46, 101357. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101357>
- Quispe, R., Martin, S. S., Michos, E. D., Lamba, I., Blumenthal, R. S., Saeed, A., ... Elshazly, M. B. (2021). *Remnant cholesterol predicts cardiovascular disease beyond LDL cholesterol and apolipoprotein B: A primary prevention study*. *European Heart Journal*, 42(42), 4324–4332. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab432>
- Sarayloo, F., Dion, P. A., & Rouleau, G. A. (2019). *MEIS1 and restless legs syndrome: A comprehensive review*. *Frontiers in Neurology*, 10, 935. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00935>
- Schormair, B., Zhao, C., Bell, S., Tilch, E., Salminen, A. V., Pütz, B., ... Winkelmann, J. (2017). *Identification of novel risk*

loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: A meta-analysis. The Lancet Neurology, 16(11), 898–907.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30327-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30327-7)

Silber, M. H., Buchfuhrer, M. J., Earley, C. J., Koo, B. B., Manconi, M., Winkelman, J. W., & Scientific and Medical Advisory Board of the Restless Legs Syndrome Foundation. (2021). *The management of restless legs syndrome: An updated algorithm. Mayo Clinic Proceedings, 96(7), 1921–1937.*
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.12.026>

Sforza, E., Roche, F., & Pichot, V. (2019). *Determinants of nocturnal cardiovascular variability and heart rate arousal response in restless legs syndrome (RLS)/periodic limb movements (PLMS). Journal of Clinical Medicine, 8(10), 1619.* <https://doi.org/10.3390/jcm8101619>

Song, P., Wu, J., Cao, J., Sun, W., Li, X., Zhou, T., ... Rudan, I. (2024). *The global and regional prevalence of restless legs syndrome among adults: A systematic review and modelling analysis. Journal of Global Health, 14, 04113.*
<https://doi.org/10.7189/jogh.14.04113>

Trenkwalder, C., Allen, R., Högl, B., Clemens, S., Patton, S., Schormair, B., & Winkelmann, J. (2018). *Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. The Lancet Neurology, 17(11), 994–1005.*
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30311-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30311-9)

Trenkwalder, C., Allen, R., Högl, B., Paulus, W., & Winkelmann, J. (2016). *Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. Neurology, 86(14), 1336–1343.*
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002542>

- Vlasie, A., Trifu, S. C., Lupuleac, C., Kohn, B., & Cristea, M. B. (2022). *Restless legs syndrome: An overview of pathophysiology, comorbidities and therapeutic approaches*. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 23(2), 185. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.11108>
- Winkelman, J. W., Berkowski, J. A., DelRosso, L. M., Koo, B. B., Scharf, M. T., Sharon, D., ... Walters, A. S. (2025). *Treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline*. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 21(1), 137–152. <https://doi.org/10.5664/jcsm.11390>
- Winkelmann, J., Schormair, B., Xiong, L., Dion, P. A., Rye, D. B., & Rouleau, G. A. (2017). *Genetics of restless legs syndrome*. *Sleep Medicine*, 31, 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.10.012>

EGZERSİZ METABOLİZMASI VE SPORCUDA BESLENME STRATEJİLERİ: METABOLİK ADAPTASYONLARDAN EPİGENETİK DÜZENLEMELERE

Birsen SARICI¹

Arzu ALTINTIĞ²

1. GİRİŞ

Sporcu performansı ve metabolik sağlık, günümüz spor bilimlerinin en hızlı gelişen araştırma alanları arasında yer almaktadır. Fiziksel performansın geliştirilmesi yalnızca antrenman programlarının planlanmasıyla değil, aynı zamanda beslenme stratejilerinin bilimsel temeller doğrultusunda optimize edilmesiyle mümkün olmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite; enerji metabolizması, kas protein sentezi, mitokondriyal fonksiyonlar, hormonal yanıtlar ve bağışıklık sistemi üzerinde çok yönlü adaptasyonlar oluştururken, bu süreçlerin etkinliği büyük ölçüde beslenme durumundan etkilenmektedir. Güncel araştırmalar, egzersiz sırasında ve sonrasında ortaya çıkan fizyolojik yanıtların yalnızca enerji dengesi ile açıklanamayacağını; aynı zamanda hücreler arası iletişimi sağlayan sinyal molekülleri, metabolitler ve egzersize yanıt olarak salınan biyolojik faktörler aracılığıyla düzenlenen karmaşık moleküler ağların da bu süreçlerde belirleyici rol oynadığını göstermektedir (Chow ve ark., 2022; Stocks ve Zierath, 2022).

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Düzce Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme Diyetetik Bölümü, ORCID: 0000-0002-0581-8659.

² Öğretim Görevlisi, Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Beden Eğitimi ve Spor Bölümü, ORCID: 0000-0003-0554-8465.

Son yıllarda egzersiz metabolizması alanında elde edilen bulgular, iskelet kasının yalnızca hareketten sorumlu bir doku olmadığını, aynı zamanda tüm vücudu etkileyen metabolik ve endokrin bir organ olarak görev yaptığını ortaya koymuştur. Egzersiz sırasında salgılanan miyokinler, metabolitler ve diğer “ekzerkinler”, farklı dokular arasında biyolojik iletişim sağlayarak enerji homeostazının korunmasına, insülin duyarlılığının artırılmasına ve metabolik sağlığın geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır. Bu durum, egzersiz ve beslenme arasındaki ilişkinin yalnızca performans çıktıları açısından değil, aynı zamanda uzun dönemli sağlık sonuçları bakımından da değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (Chow ve ark., 2022; Long, 2022). Bununla birlikte, sporcu beslenmesi alanında son yılların en dikkat çekici gelişmelerinden biri nütrigenomik ve epigenetik yaklaşımların ortaya çıkmasıdır. Besin bileşenlerinin gen ekspresyonunu etkileyebildiği, egzersizin ise DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve hücrel sinyal yolları üzerinde düzenleyici rol oynadığı gösterilmiştir. Bu bulgular, bireylerin aynı antrenman ve beslenme programlarına farklı yanıtlar verebilmesinin altında yatan biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Özellikle genetik yapı, epigenetik profil ve yaşam tarzı faktörlerinin birlikte değerlendirilmesi, gelecekte sporcu beslenmesinin daha kişiselleştirilmiş ve hassas stratejiler doğrultusunda planlanmasına olanak sağlayacaktır (Barrès ve Zierath, 2016; Martin ve ark., 2023).

Bu bağlamda sporcu beslenmesi, yalnızca enerji gereksinimlerinin karşılanmasını amaçlayan bir uygulama alanı olmaktan çıkmış; performansın artırılması, toparlanmanın hızlandırılması, sakatlık riskinin azaltılması ve uzun dönemli metabolik sağlığın desteklenmesini hedefleyen multidisipliner bir bilim dalı haline gelmiştir. Egzersiz metabolizması, besin öğeleri ve moleküler adaptasyonlar arasındaki etkileşimlerin anlaşılması,

hem elit sporcuların performans optimizasyonu hem de fiziksel olarak aktif bireylerin sağlıklarının korunması açısından büyük önem taşımaktadır. Düzenli fiziksel aktivite, özellikle dayanıklılık ve direnç egzersizleri, kas iskelet sistemi üzerinde adaptif değişiklikler oluştururken, enerji substratlarının kullanımını da yeniden düzenlemektedir. Karbonhidratlar, yüksek yoğunluklu egzersizlerde temel enerji kaynağı olarak görev yaparken yağ asitleri, uzun süreli egzersizlerde oksidatif enerji üretiminde kritik rol üstlenmektedir. Proteinler ise kas protein sentezi ve egzersiz sonrası onarım süreçlerinin temel yapı taşlarını oluşturmaktadır. Bu nedenle sporcu beslenmesi, yalnızca enerji sağlamakla kalmayıp aynı zamanda performansın sürdürülebilirliğini ve toparlanma süreçlerini optimize eden stratejik bir bilim alanı haline gelmiştir (Thomas et al., 2016).

Güncel literatürde, sporcu beslenmesi araştırmaları giderek daha geniş bir biyolojik perspektife yönelmektedir. Özellikle bağışıklık sistemi, bağırsak mikrobiyotası, inflamatuvar yanıtlar ve hormonal regülasyon gibi sistemik etkiler, beslenme ve egzersiz etkileşiminin önemli bileşenleri olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, yüksek yoğunluklu interval antrenman (HIIT), dayanıklılık egzersizleri ve kuvvet antrenmanlarının metabolik sonuçları, beslenme müdahaleleri ile birlikte ele alınarak daha bütüncül bir yaklaşım benimsenmektedir (Hawley ve ark., 2018).

Son yıllarda spor bilimlerinde öne çıkan en önemli gelişmelerden biri, epigenetik mekanizmaların egzersiz ve beslenme ile ilişkili olarak incelenmesidir. Epigenetik, DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın gen ekspresyonunda meydana gelen kalıtsal değişiklikleri ifade eder. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA düzenlemeleri gibi mekanizmalar, çevresel faktörlere yanıt olarak genetik ifadenin kontrolünde kritik rol oynamaktadır. Egzersizin bu epigenetik mekanizmalar üzerinde etkili olduğu ve kas

adaptasyonu, metabolik düzenleme ve inflamasyon kontrolü gibi süreçleri yönlendirdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (Barres ve ark., 2012, Smith ve ark., 2023).

Beslenme, epigenetik düzenlemenin güçlü bir modülatörü olarak kabul edilmektedir. Özellikle polifenoller, omega-3 yağ asitleri ve çeşitli mikronutrientlerin DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları üzerinde etkili olduğu gen ekspresyonunu düzenleyerek performans ve iyileşme süreçlerini etkilediği bildirilmiştir. Bu bağlamda “nutrigenetik” ve “nutrigenomik” yaklaşımlar, bireylerin genetik yapısına göre özelleştirilmiş beslenme stratejilerinin geliştirilmesini mümkün kılmaktadır (Lal ve ark., 2022).

Nutrigenetik alanındaki gelişmeler, bireylerin besinlere verdiği yanıtların genetik varyasyonlara bağlı olarak değişebileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle sporcularda enerji metabolizması, kas lif tipi dağılımı ve toparlanma kapasitesi gibi özelliklerin genetik yapı ile ilişkili olduğu ve bu nedenle kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımlarının performans optimizasyonunda daha etkili olabileceği vurgulanmaktadır (Kassem ve ark., 2023). Bu yaklaşım, geleneksel “tek tip beslenme” modelinden uzaklaşarak, bireye özgü metabolik profilin dikkate alındığı daha hassas bir beslenme bilimi anlayışını ortaya koymaktadır. Epigenetik açıdan bakıldığında, egzersiz ve beslenmenin birlikte uygulanmasının uzun vadeli metabolik fenotip üzerinde belirleyici olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalar, düzenli fiziksel aktivitenin epigenetik yaşlanmayı yavaşlatabileceğini, inflamatuvar süreçleri azaltabileceğini ve mitokondriyal fonksiyonları iyileştirebileceğini göstermektedir (Hawley ve ark., 2011). Benzer şekilde, sağlıklı beslenme modellerine uyumun DNA metilasyon profilleri üzerinde olumlu değişiklikler oluşturduğu ve metabolik hastalık riskini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, epigenetik değişikliklerin spor performansı üzerindeki etkisi

yalnızca akut adaptasyonlarla sınırlı değildir; aynı zamanda uzun vadeli kas hafızası, antrenman yanıtı ve toparlanma kapasitesi gibi süreçleri de kapsamaktadır. Özellikle iskelet kasında meydana gelen epigenetik modifikasyonların, antrenman sonrası gen ekspresyonunu düzenleyerek performans adaptasyonlarını kalıcı hale getirebileceği belirtilmektedir (Sharples, 2021).

Tüm bu bulgular, sporcu beslenmesi ve egzersiz biliminin artık yalnızca makro ve mikro besin öğeleri düzeyinde değil, aynı zamanda moleküler ve epigenetik düzeyde de ele alınması gerektiğini göstermektedir. Bu bağlamda, modern spor bilimi; metabolizma, genetik, epigenetik ve beslenme disiplinlerini bir araya getiren multidisipliner bir yapıya dönüşmektedir. Bununla birlikte, egzersiz; obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kas-iskelet sistemi sorunlarının önlenmesinde önemli bir rol oynar (Al-Muhanna ve ark., 2025). Bunun yanında sporcularda performansın artırılması, toparlanmanın hızlandırılması ve sakatlık riskinin azaltılmasında doğru beslenme stratejileri büyük önem taşımaktadır (Bird ve ark., 2024). Egzersizin bu koruyucu etkileri, büyük ölçüde iskelet kasında indüklediği metabolik ve moleküler adaptasyonlardan kaynaklanmaktadır. Kas kasılması, enerji dengesini ve substrat kullanımını düzenleyen AMPK, CaMK ve mTOR gibi karmaşık sinyal yollarını aktive eder (Jeong, 2025). Ancak, bu adaptasyonların yönü ve büyüklüğü, beslenme durumundan önemli ölçüde etkilenir. Özellikle makrobesinlerin alım miktarı, tipi ve zamanlaması, egzersizin metabolik etkilerini güçlendirebilir veya baskılayabilir (Diaz-Lara ve ark., 2025). Örneğin, düşük glikojen depolarıyla yapılan bir egzersiz, mitokondriyal biyogenezi ve yağ oksidasyon kapasitesini artıran genetik programları (PGC-1 α yolağı) daha kuvvetli aktive ederken, egzersiz hemen sonrasında alınan protein/karbonhidrat karışımı kas protein sentezini (mTORC1 sinyali) ve glikojen resentezini maksimize eder (Bird ve ark., 2025).

Sporcu beslenmesi yalnızca enerji ihtiyacını karşılamayı değil; egzersiz sırasında oluşan fizyolojik stresin yönetilmesini, kas dokusunun korunmasını ve metabolik adaptasyonların desteklenmesini de amaçlamaktadır. Egzersiz sırasında vücut enerji üretimi için karbonhidrat, yağ ve proteinleri farklı oranlarda kullanmaktadır. Kullanılan enerji sistemi yapılan egzersizin süresi ve şiddetine göre değişmektedir (Van Loon ve ark., 2001). Son yıllarda sporcu beslenmesi alanında yapılan araştırmalar, besin zamanlaması, bağırsak sağlığı, inflamasyon kontrolü, hidrasyon ve kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımlarına odaklanmıştır. Bu nedenle sporcular için geliştirilen beslenme programlarının bireyin yaşı, cinsiyeti, spor branşı, antrenman yoğunluğu ve sağlık durumuna göre planlanması gerekmektedir.

Sonuç olarak, egzersiz ve beslenme arasındaki etkileşim, sporcu performansını belirleyen temel faktörlerden biri olmanın ötesine geçerek, bireyin genetik ve epigenetik yapısını şekillendiren güçlü bir biyolojik düzenleyici haline gelmiştir. Bu derleme, egzersiz türlerine bağlı metabolik yanıtları, makrobesinlerin rolünü, beslenme zamanlamasını ve güncel kişiselleştirilmiş (nutrigenetik ve epigenetik temelli) yaklaşımları ele alarak sporcu beslenmesi alanına bütüncül bir bakış sunmayı amaçlamaktadır. Bu derleme, sporcu performansı ve sağlığı bağlamında egzersiz metabolizmasının temel prensiplerini ve optimal beslenme stratejilerini moleküler düzeyde incelemeyi amaçlamaktadır

2. EGZERSİZ TÜRLERİNE GÖRE METABOLİK YANITLAR

Farklı egzersiz türleri, enerji üretim sistemlerini ve dolayısıyla substrat kullanımını farklı şekillerde zorlar.

2.1. Aerobik Egzersiz: Mitokondriyal Biyogenez ve PGC-1 α Sinyalizasyonu

Aerobik egzersizler, mitokondriyal yoğunluğun artması ve yağ oksidasyon kapasitesinin gelişmesiyle karakterizedir. Bu sürecin en önemli aktörü PGC-1 α proteindir. Yapılan güncel çalışmalar, düşük ve orta şiddetli sürekli egzersizin (MICT), iskelet kasında AMPK aktivasyonunu tetiklediğini ve bu durumun PGC-1 α geninin promotor bölgesinde DNA hipometilasyonuna yol açtığını göstermiştir (Bird ve ark., 2024). Bu epigenetik değişim, genin daha kolay okunmasını sağlayarak sporcuda "metabolik esneklik" oluşturur (Jeong, 20215). Buna ek olarak, 2022 yılında yapılan bir araştırmada, aerobik egzersiz sonrası oluşan sirtuin (SIRT1) aktivasyonunun, histon deasetilasyonu yoluyla enerji metabolizmasını optimize ettiği gösterilmiştir. Bu durum, sporcuların uzun vadede daha az glikojen tüketerek daha yüksek performans sergilemesine olanak tanır (Van Der Flier ve ark., 2009).

2.2. Direnç Egzersizi: Mechanotransdüksiyon ve mTORC1 Yolağı

Direnç egzersizi, iskelet kasında mekanik gerilimi artırarak kas protein sentezini (MPS) uyaran başlıca etkidir. Mekanik yüklenme, mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) sinyal yolunu aktive eder ve bu yol, kas hipertrofinin temel moleküler düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir (Phillips ve ark., 2020). mTORC1 aktivasyonu, ribozomal biyogenez, translasyon başlatma faktörlerinin fosforilasyonu ve protein sentezinin hızlanması gibi süreçleri tetikleyerek kas dokusunda anabolik yanıtın oluşmasını sağlar. Direnç antrenmanının yalnızca akut protein sentezini artırmakla kalmayıp, aynı zamanda kas hücrelerinde uzun vadeli epigenetik ve yapısal adaptasyonlara yol açarak "kas hafızası" oluşturduğu gösterilmiştir (Sharples, 2021). Bu süreçte, özellikle miyonükleer

sayının artması ve DNA metilasyon profillerinde meydana gelen kalıcı değişiklikler, yeniden antrenman dönemlerinde daha hızlı ve güçlü bir adaptasyon yanıtının ortaya çıkmasına katkı sağlamaktadır. Beslenme ile etkileşim bu noktada hayati önem taşır; çünkü mTORC1 yolu, özellikle lösin gibi esansiyel amino asitlere son derece duyarlıdır (Phillips, 2020). Lösin, hücre içi sinyalizasyon mekanizmaları aracılığıyla mTORC1 kompleksini doğrudan aktive ederek kas protein sentezini başlatan kritik bir tetikleyici görevi görmektedir. Bu nedenle direnç egzersizi sonrası yeterli ve kaliteli protein alımı, egzersizle başlatılan anabolik sürecin maksimize edilmesi açısından belirleyicidir. Ayrıca protein alımının zamanlaması ve gün içine dağılımı, kas protein sentezinin sürekliliğini sağlayarak kas kütlesi kazanımı ve toparlanma süreçlerini optimize etmektedir.

Sonuç olarak, direnç egzersizi ve beslenme arasındaki bu etkileşim, yalnızca kısa vadeli kas hipertrofisini değil; aynı zamanda uzun vadeli kas adaptasyonu, performans gelişimi ve metabolik sağlığın korunmasını da belirleyen bütüncül bir biyolojik süreç olarak değerlendirilmektedir.

2.3. HIIT (Yüksek Yoğunluklu İnterval Antrenman): Epigenetik Hızlandırma

HIIT, kısa sürede hem aerobik hem de anaerobik kapasiteyi maksimize eden, metabolik açıdan son derece etkili bir egzersiz modelidir. Kısa süreli yüksek yoğunluklu yüklenmeler ve toparlanma periyotlarından oluşan bu antrenman tipi, klasik sürekli egzersizlere kıyasla daha düşük hacimde benzer hatta daha güçlü fizyolojik adaptasyonlar oluşturabilmektedir. Moleküler düzeyde değerlendirildiğinde, HIIT'in özellikle enerji metabolizması, mitokondriyal biyogenez ve insülin sinyalizasyonu üzerinde güçlü düzenleyici etkileri bulunmaktadır (Gibala ve ark., 2012). Bu egzersiz modelinin en dikkat çekici özelliklerinden biri, epigenetik mekanizmalar üzerinde hızlı ve

belirgin değişiklikler oluşturabilmesidir. Yapılan çalışmalar, kısa süreli HIIT protokollerinin iskelet kasında DNA metilasyon profillerini değiştirdiğini ve özellikle enerji metabolizması ile ilişkili genlerde (örneğin PGC-1 α) hipometilasyon oluşturarak gen ekspresyonunu artırdığını göstermektedir (Gibala ve ark., 2012). Bu durum, kas hücresinin oksidatif kapasitesini artırarak metabolik esnekliği geliştirmekte ve egzersize adaptasyonu hızlandırmaktadır. Bununla birlikte, HIIT'in insülin duyarlılığı üzerindeki olumlu etkileri de dikkat çekicidir. Kısa süreli HIIT uygulamalarının, glukoz taşıyıcı proteinlerin (GLUT4) ekspresyonunu artırarak periferik dokularda glukoz alımını iyileştirdiği ve bu sayede metabolik hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle HIIT, özellikle metabolik sendrom ve tip 2 diyabet riski taşıyan bireylerde etkili bir müdahale yöntemi olarak değerlendirilmektedir (İpp ve ark., 2021).

Epigenetik açıdan bakıldığında, HIIT'in oluşturduğu bu hızlı yanıtlar yalnızca akut değişikliklerle sınırlı kalmayıp, uzun vadeli metabolik adaptasyonların da temelini oluşturmaktadır. Bu nedenle HIIT, modern spor bilimlerinde yalnızca bir antrenman yöntemi değil, aynı zamanda gen ekspresyonunu modüle eden güçlü bir biyolojik uyarıcı olarak kabul edilmektedir.

3. SPORCU BESLENMESİNDE

MAKROBESİNLERİN MOLEKÜLER ROLÜ

3.1. Karbonhidratlar: Glikojen Bir Sinyal Molekülü Olarak

Karbonhidratlar sadece bir yakıt deposu değildir; glikojenin kendisi hücre içinde bir "enerji sensörü" gibi davranarak egzersize verilen adaptif yanıtların düzenlenmesinde aktif rol oynar. Düşük glikojen seviyeleri, hücresel enerji stresini artırarak AMPK ve p38 MAPK gibi sinyal yollarını aktive eder ve bu durum özellikle mitokondriyal biyogeneze sorumlu

genlerin ekspresyonunu artırır. Bu bağlamda geliştirilen “train-low, compete-high” stratejisi, düşük karbonhidrat mevcudiyetinde yapılan antrenmanların adaptasyon yanıtını güçlendirmesi prensibine dayanmaktadır (Rommers, ve ark., 2020). Bu stratejinin moleküler temeli, düşük glikojen koşullarında PGC-1 α başta olmak üzere oksidatif metabolizma ile ilişkili genlerin daha güçlü aktive edilmesidir. Nitekim karbonhidrat kısıtlı antrenmanların, yağ oksidasyonu ile ilişkili genlerin (örneğin FAT/CD36) transkripsiyonunu artırdığı ve kasın yağ kullanım kapasitesini geliştirdiği gösterilmiştir (Burke ve ark., 2013; Grandl, ve ark., 2018). Bireyde, bu adaptasyonların yalnızca metabolik değil aynı zamanda epigenetik düzeyde de gerçekleştiği; düşük karbonhidrat mevcudiyetinin DNA metilasyon profillerinde değişiklik oluşturarak gen ekspresyonunu modüle ettiği bildirilmektedir. Ancak düşük karbonhidrat stratejilerinin kronik uygulanması bazı riskler taşımaktadır. Uzun süreli düşük glikojen durumunun bağışıklık fonksiyonlarını baskılayabileceği, egzersiz yoğunluğunu düşürebileceği ve toparlanma süreçlerini olumsuz etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle modern sporcu beslenmesinde “karbonhidrat dönemlemesi” (carbohydrate periodization) yaklaşımı benimsenmektedir. Bu yaklaşımda karbonhidrat alımı, antrenmanın şiddeti, süresi ve hedeflenen adaptasyona göre planlanmaktadır (Yu ve ark., 2021).

Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalar, karbonhidrat alımının yalnızca performansı değil, aynı zamanda hücrel sinyal iletimini de doğrudan etkilediğini ortaya koymuştur. Yüksek karbonhidrat mevcudiyetinin insülin aracılığıyla mTORC1 sinyal yolunu desteklediği ve bu sayede anabolik süreçleri güçlendirdiği; buna karşın düşük karbonhidrat koşullarının katabolik sinyal yollarını ve mitokondriyal adaptasyonları ön plana çıkardığı bildirilmektedir. Bu çift yönlü etki, karbonhidratların sporcu beslenmesinde yalnızca enerji

kaynağı değil, aynı zamanda güçlü bir moleküler düzenleyici olduğunu göstermektedir (Yu ve ark., 2021).

3.2. Protein ve Amino Asitlerin Epigenetik Etkileri

Protein alımı, yalnızca kas kütlelerinin korunması ve artırılması için değil, aynı zamanda metabolik enzimlerin sentezi, hormonal yanıtların düzenlenmesi ve egzersize bağlı adaptasyon süreçlerinin desteklenmesi açısından da kritik öneme sahiptir. Direnç egzersizi ile birlikte yeterli protein alımı, kas protein sentezini (MPS) artırarak pozitif protein dengesi oluşturur ve bu durum kas hipertrofinin temelini oluşturur. Güncel meta-analizler, sporcularda günlük **1.6–2.2 g/kg** protein alımının kas kütlesi ve kuvvet artışı açısından optimal aralık olduğunu göstermektedir (Morton ve ark., 2018).

Protein ve amino asitlerin etkisi yalnızca yapısal değildir; aynı zamanda hücrel sinyal iletim mekanizmaları üzerinden gerçekleşir. Özellikle lösin gibi dallı zincirli amino asitler (BCAA), mTORC1 sinyal yolunu aktive ederek translasyonel kapasiteyi artırmakta ve kas protein sentezini doğrudan uyarmaktadır. Bu sinyal yolunun aktivasyonu, ribozomal biyogenez ve kas hücresinde anabolik süreçlerin başlatılması açısından merkezi bir rol oynamaktadır (Yu ve ark., 2021). Besin zamanlaması (nutrient timing), bu anabolik yanıtın maksimize edilmesinde önemli bir stratejidir. Egzersiz sonrası erken dönemde protein alımı, kas hücrelerinin amino asitlere duyarlılığının arttığı “anabolik pencere” sırasında mTORC1 aktivasyonunu artırarak toparlanma sürecini hızlandırır. Ancak güncel literatür, bu pencerenin kısa süreli bir zaman dilimi ile sınırlı olmadığını, gün boyunca yeterli ve dengeli protein dağılımının daha belirleyici olduğunu göstermektedir (Grandl, ve ark., 2018).

Epigenetik açıdan değerlendirildiğinde, egzersiz ve protein alımının birlikte uygulanması, kas hücresinde gen

ekspresyonunu düzenleyen mekanizmaları etkileyebilmektedir. Özellikle direnç egzersizine yanıt olarak ortaya çıkan DNA metilasyon değişiklikleri ve histon modifikasyonları, kas adaptasyonlarının uzun vadeli hale gelmesinde rol oynamaktadır. Bu süreçler, kas hafızası ve tekrar antrenmana verilen hızlı yanıt ile ilişkilendirilmektedir (Phillips ve ark., 2020). Tip 1 diyabet (T1DM) açısından değerlendirildiğinde, egzersiz sırasında hipoglisemi riskinin yönetimi büyük önem taşımaktadır. Bu bireylerde egzersiz öncesi ve sırasında kan glukoz düzeylerinin izlenmesi, gerektiğinde ek karbonhidrat alımı (0.5–1 g/kg/saat) ve insülin dozunun bireysel olarak ayarlanması önerilmektedir. Bu stratejiler, performansın korunması ve akut komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (Colberg ve ark., 2016).

3.3. Yağlar ve Anti-İnflamatuvar Sinyalizasyon

Uzun süreli ve dayanıklılık temelli egzersizlerde serbest yağ asitlerinin (SYA) oksidasyonu, kas ve karaciğer glikojen depolarının korunmasını sağlayarak önemli bir enerji kaynağı olarak öne çıkar. Bununla birlikte, diyetle alınan yağ türü, hem metabolik adaptasyonları hem de inflamatuvar yanıtı doğrudan etkileyen kritik bir faktördür. Özellikle ketojenik veya çok düşük karbonhidratlı, yüksek yağlı diyetlerin mitokondriyal yağ oksidasyonunu artırmasına rağmen, yüksek yoğunluklu egzersiz performansını olumsuz etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu durum, özellikle karbonhidrat oksidasyon kapasitesine bağımlı egzersizlerde performans düşüşü ile ilişkilidir (Burke ve ark., 2017). Buna karşılık, omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (özellikle eikosapentaenoik asit, EPA ve dokosaheksaenoik asit, DHA), inflamatuvar yanıtın modülasyonu, hücre zarı akışkanlığının artırılması ve anabolik sinyal yollarının güçlendirilmesi açısından önemli biyolojik etkilere sahiptir. EPA ve DHA'nın hücre membran fosfolipitlerine inkorporasyonu, insülin reseptör sinyalizasyonunu iyileştirerek kas dokusunda

insülin duyarlılığını artırır ve amino asit taşınmasını kolaylaştırır. Bu mekanizma, kas protein sentez yanıtını güçlendirmektedir (Smith ve ark., 2011).

Omega-3 yağ asitlerinin anti-inflamatuar etkisi ise büyük ölçüde NF- κ B sinyal yolunun baskılanması, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- α) azaltılması ve resolvin/protectin gibi lipid mediyatörlerinin sentezinin artırılması üzerinden gerçekleşmektedir. Bu süreç, egzersiz sonrası kas hasarı ve gecikmiş kas ağrısı (DOMS) şiddetinin azalmasına katkı sağlar. Ayrıca EPA/DHA'nın membran akışkanlığını artırarak hücrel sinyal iletim hızını yükselttiği ve mekanik uyarılara verilen anabolik yanıtı güçlendirdiği bildirilmektedir. (Saha ve ark., 2014).

4. EPİGENETİK VE NÜTRİGENETİK: GELECEĞİN SPORCU BESLENMESİ

Son yıllarda epigenetik ve nütrigenetik alanlarında elde edilen bulgular, sporcu beslenmesinin bireyselleştirilmesine yönelik yeni yaklaşımların gelişmesini sağlamıştır. Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), bireylerin besin öğelerine, antrenman yüküne ve toparlanma süreçlerine verdikleri yanıtları etkileyebilmektedir. Bu nedenle genetik varyasyonların değerlendirilmesi, sporcularda performans optimizasyonu ve sakatlık riskinin azaltılması açısından giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bununla birlikte, mevcut bilimsel kanıtlar genetik testlerin tek başına performansı öngörmek için yeterli olmadığını, çevresel faktörler ve antrenman adaptasyonları ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (Zouhal et al., 2023).

4.1. FTO Geni ve Kilo Yönetimi

Yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili olan FTO geni, enerji dengesi ve iştah düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Özellikle rs9939609 polimorfizminin A aleli, artmış vücut ağırlığı ve insülin direnci riski ile ilişkilendirilmiştir. Son çalışmalar, bu varyanta sahip bireylerde yüksek proteinli diyetlerin kilo kaybı ve metabolik iyileşme açısından daha avantajlı sonuçlar sağlayabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, genotipe özgü beslenme stratejilerinin sporcularda performans üzerindeki etkileri konusunda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (de Luis DA, et al., 2015; de Luis DA, et al. 2020).

4.2. ACTN3 ve Kas Lifleri

ACTN3 geni tarafından kodlanan α -aktinin-3 proteini, hızlı kasılan (Tip II) kas liflerinde yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. R577X polimorfizmi, sprint ve güç sporlarında performans farklılıkları ile ilişkilendirilen en çok araştırılmış genetik varyasyonlardan biridir. RR genotipinin patlayıcı güç ve sprint performansı ile, XX genotipinin ise dayanıklılık özellikleri ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bununla birlikte, spor performansının poligenik bir özellik olduğu ve ACTN3 varyasyonunun tek başına performansı belirlemediği vurgulanmaktadır (McAuley ABT, et al., 2021; Akazawa N, et al., 2022).

4.3. MCT1 ve Laktat Toleransı

Monokarboksilat taşıyıcı 1 (MCT1) proteini, laktatın hücreler arası taşınmasında görev alan temel taşıyıcılardan biridir. MCT1 genindeki rs1049434 polimorfizmi, laktat klirensi, aerobik kapasite ve dayanıklılık performansı ile ilişkilendirilmiştir. Son çalışmalar, belirli MCT1 genotiplerine sahip sporcularda kan laktat birikiminin daha düşük olduğunu ve maksimum oksijen tüketim kapasitesinin daha yüksek

olabileceğini göstermektedir. Ayrıca beta-alanin ve sodyum bikarbonat gibi ergojenik desteklerin, hücre içi tamponlama kapasitesini artırarak yüksek yoğunluklu egzersizlerde yorgunluğun geciktirilmesine katkı sağlayabileceği bildirilmektedir. Ancak bu etkilerin doğrudan epigenetik mekanizmalar üzerinden gerçekleştiğine ilişkin kanıtlar halen sınırlıdır (Guilherme JPLF, et al., 2021).

4.4. Nütrigenomik: Besinlerin Gen Ekspresyonuna Etkisi

Nütrigenomik, besin öğeleri ile genom arasındaki etkileşimleri inceleyen ve besin bileşenlerinin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini açıklamayı amaçlayan disiplinler arası bir araştırma alanıdır. Son yıllarda özellikle sporcu beslenmesinde, bireysel performans farklılıklarının ve egzersize verilen adaptif yanıtların anlaşılmasında nütrigenomik yaklaşımlara olan ilgi artmıştır. Güncel çalışmalar, besin bileşenlerinin yalnızca enerji ve yapı taşı sağlamadığını; aynı zamanda gen ekspresyonunu transkripsiyonel, post-transkripsiyonel ve epigenetik düzeylerde düzenleyerek metabolik süreçleri etkileyebileceğini göstermektedir. Bu nedenle beslenme stratejilerinin kas adaptasyonu, toparlanma kapasitesi ve performans çıktıları üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde nütrigenomik önemli bir araştırma alanı olarak kabul edilmektedir (Carlberg, 2023; Lagoumintzis ve Patrinos, 2023).

Besinlerin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerinde özellikle NF- κ B ve Nrf2 transkripsiyon faktörleri merkezi rol oynamaktadır. NF- κ B yolu inflamasyon ve bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde görev almakta olup, yoğun egzersiz sırasında oluşan oksidatif stres ve kas hasarı bu yolun aktivasyonunu artırabilmektedir. Artan NF- κ B aktivitesi, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini uyararak toparlanma sürecini etkileyebilmektedir. Buna karşılık omega-3 yağ asitleri

ve çeşitli polifenollerin inflamatuvar sinyal yollarını baskılayabildiği, sistemik inflamasyon belirteçlerini azaltabildiği ve egzersiz sonrası toparlanmayı destekleyebildiği bildirilmektedir (Kavyani ve ark., 2022).

Nrf2 sinyal yolu ise hücrel antioksidan savunmanın temel düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir. Egzersiz sırasında oluşan reaktif oksijen türleri (ROS), fizyolojik adaptasyonların gelişmesinde rol oynasa da aşırı düzeylerde birikmeleri durumunda kas fonksiyonlarını ve toparlanmayı olumsuz etkileyebilmektedir. Nrf2 aktivasyonu sonucunda süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonu artmakta ve hücrel redoks dengesi korunmaktadır. Özellikle flavonoidler, sulforafan, kurkumin ve diğer fitokimyasalların Nrf2 yolunu aktive ederek oksidatif stresin azaltılmasına katkı sağladığı gösterilmiştir. Bu nedenle Nrf2 sinyal yolu, sporcularda egzersize bağlı oksidatif stresin kontrol edilmesi ve toparlanma süreçlerinin desteklenmesi açısından önemli bir nütrigenomik hedef olarak değerlendirilmektedir (Abiko ve ark., 2023; Huang ve ark., 2023). Ayrıca polifenol bakımından zengin diyetlerin yoğun fiziksel aktivite sırasında oluşan oksidatif stresin sınırlandırılmasına katkı sağlayabileceği bildirilmektedir (Kruk ve ark., 2022).

Nütrigenomik etkilerin önemli bir boyutunu epigenetik düzenlemeler oluşturmaktadır. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA (miRNA) mekanizmaları, beslenmenin gen ekspresyonu üzerindeki uzun vadeli etkilerinde belirleyici rol oynamaktadır. Özellikle folat, kolin, metiyonin ve B12 vitamini gibi metil donörleri, tek karbon metabolizmasını etkileyerek DNA metilasyon süreçlerinin düzenlenmesine katkıda bulunmakta ve böylece çeşitli genlerin ekspresyonunu modüle edebilmektedir. Güncel çalışmalar, beslenme ve yaşam tarzı faktörlerinin DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA profilleri üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.

Sporcularda bu mekanizmalar; kas lif tipi dönüşümü, mitokondriyal biyogenez, enerji metabolizması ve egzersiz adaptasyonları ile ilişkili süreçleri etkileyebilmektedir (Ramos-Lopez, 2023). Egzersiz ve beslenmenin birlikte uygulanması, özellikle mitokondriyal biyogenezin temel düzenleyicilerinden biri olan PGC-1 α ile ilişkili moleküler yolları aktive ederek dayanıklılık adaptasyonlarını destekleyebilmektedir. Bu süreçte ortaya çıkan epigenetik değişiklikler, enerji metabolizması ve oksidatif kapasitenin uzun dönemli düzenlenmesinde rol oynayabilmektedir.

MikroRNA'lar, kas adaptasyonu ve protein sentezi süreçlerinde önemli post-transkripsiyonel düzenleyiciler olarak öne çıkmaktadır. Egzersiz sonrasında değişen miRNA profillerinin kas hipertrofisi, inflamasyon, mitokondriyal fonksiyon ve enerji metabolizmasını kontrol eden genlerin ekspresyonunu etkileyebildiği gösterilmiştir. Ayrıca son yıllarda belirli besin stratejilerinin ve toparlanma dönemindeki karbonhidrat alımının iskelet kasındaki miRNA ekspresyonunu değiştirebildiği bildirilmiştir. Bu durum, beslenme ile egzersiz adaptasyonları arasındaki moleküler bağlantının önemli bileşenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir (Margolis ve ark., 2022).

Nütrigenomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik gibi çoklu “omics” teknolojileri ile birlikte değerlendirildiğinde daha kapsamlı bir bakış açısı sunmaktadır. Bu yaklaşımlar sayesinde sporcuların aynı antrenman veya beslenme stratejisine verdikleri bireysel yanıtlar moleküler düzeyde analiz edilebilmektedir. Özellikle hassas beslenme (precision nutrition) yaklaşımları, genomik, metabolomik ve yaşam tarzı verilerinin birlikte değerlendirilmesiyle bireye özgü beslenme programlarının geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (Asgar ve Khalid, 2023).

Sporcu performansı açısından nütrogenomik, kas protein sentezi, mitokondriyal adaptasyon ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Lösin başta olmak üzere esansiyel amino asitlerin mTOR sinyal yolunu aktive ederek kas protein sentezini desteklediği, omega-3 yağ asitlerinin ise hücre membranı fonksiyonları ve anabolik sinyalleşme üzerinde olumlu etkiler gösterebildiği bildirilmektedir. Bu bulgular, besin bileşenlerinin performansla ilişkili biyolojik süreçleri gen ekspresyonu düzeyinde etkileyebildiğini göstermektedir.

Sonuç olarak nütrogenomik yaklaşımın en önemli uygulamalarından biri kişiselleştirilmiş sporcu beslenmesi (precision nutrition) kavramıdır. Genetik, epigenetik ve metabolik farklılıkların birlikte değerlendirilmesi sayesinde bireysel gereksinimlere uygun beslenme stratejileri geliştirilebilmekte ve performans optimizasyonu daha etkin şekilde planlanabilmektedir. Bununla birlikte mevcut literatür, precision nutrition uygulamalarının spor performansı üzerindeki etkilerinin daha fazla prospektif ve kontrollü çalışma ile desteklenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu derleme, egzersiz metabolizması ile beslenme arasındaki çok yönlü etkileşimi güncel bilimsel kanıtlar doğrultusunda değerlendirmiştir. Mevcut literatür, egzersize verilen fizyolojik ve metabolik yanıtların yalnızca antrenman yükü tarafından değil, aynı zamanda enerji alımı, makro besin dağılımı, besin kalitesi ve beslenme zamanlaması gibi faktörler tarafından da şekillendirildiğini göstermektedir. Özellikle kas protein sentezi, mitokondriyal biyogenez, inflamasyon kontrolü ve enerji metabolizması gibi süreçlerin besin öğeleri tarafından

düzenlenen hücrel sinyal yolları aracılığıyla modüle edildiği bilinmektedir.

Egzersiz türüne bağlı olarak metabolik gereksinimler farklılık göstermektedir. Dayanıklılık egzersizlerinde karbonhidrat ve yağ oksidasyonu ön plana çıkarken, direnç egzersizlerinde kas protein dönüşümü ve protein sentezi süreçleri daha belirgin hale gelmektedir. Bu nedenle sporcuların enerji ve besin ögesi gereksinimlerinin; antrenman tipi, yoğunluğu, süresi ve performans hedefleri dikkate alınarak planlanması gerekmektedir. Yeterli karbonhidrat alımı yüksek yoğunluklu performansın sürdürülmesinde kritik rol oynarken, yeterli protein alımı kas kütesinin korunması, toparlanma ve adaptasyon süreçleri açısından temel öneme sahiptir.

Besin zamanlaması, özellikle yoğun antrenman dönemlerinde toparlanma sürecinin optimize edilmesinde önemli bir araç olarak değerlendirilmektedir. Egzersiz sonrasında karbonhidrat ve protein tüketimi glikojen depolarının yeniden sentezlenmesini desteklemekte ve kas protein sentezini artırmaktadır. Bununla birlikte güncel kanıtlar, besin zamanlamasının etkilerinin toplam günlük enerji ve protein alımından bağımsız değerlendirilmemesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Son yıllarda nütrigenomik ve epigenetik alanlarında elde edilen bulgular, sporcu beslenmesine moleküler düzeyde yeni bir bakış açısı kazandırmıştır. Besin bileşenlerinin gen ekspresyonunu, epigenetik düzenlemeleri ve hücrel sinyal ağlarını etkileyebildiği; bunun da inflamasyon, oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon ve toparlanma süreçlerinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Özellikle omega-3 yağ asitleri, polifenoller ve diğer biyoaktif bileşiklerin hücrel yanıt mekanizmalarını modüle edebildiği bildirilmektedir. Bununla birlikte bu alandaki mekanistik bulguların spor performansına

doğrudan yansımalarını ortaya koyan uzun dönemli insan çalışmalarına hâlen ihtiyaç bulunmaktadır.

Kişiselleştirilmiş beslenme (precision nutrition) yaklaşımı, genetik, epigenetik, metabolik ve çevresel verilerin birlikte değerlendirilmesiyle bireye özgü beslenme stratejilerinin geliştirilmesini amaçlamaktadır. Ancak güncel literatür, precision nutrition alanının önemli bir potansiyel taşımasına rağmen spor performansına yönelik uygulamalarının henüz gelişim aşamasında olduğunu ve daha yüksek kalitede klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmektedir.

Tablo 1. Bu derleme kapsamında elde edilen bulgular doğrultusunda aşağıdaki öneriler sunulabilir:

Öneri Alanı	Kanıtı Dayalı Öneri	Bilimsel Gerekçe	Kaynak
Fiziksel Aktivite	Sağlıklı yetişkinlerde haftada $\geq 150-300$ dk orta şiddette veya $\geq 75-150$ dk yüksek şiddette aerobik aktivite ile haftada en az 2 gün kas güçlendirici egzersiz önerilmektedir.	Kardiyometabolik sağlık, kas-iskelet sistemi fonksiyonları ve mortalite riskinin azaltılması	World Health Organization2020; Bull ve ark., 2020
Protein Alımı	Sporcularda günlük protein alımı 1.4–2.0 g/kg/gün, enerji kısıtlaması veya yoğun antrenman dönemlerinde 2.2 g/kg/güne kadar çıkabilir. Protein alımı gün içine eşit dağıtılmalıdır.	Kas protein sentezi, toparlanma ve yağsız vücut kütesinin korunması	Jäger ve ark., 2017
Karbonhidrat Yönetimi	Egzersiz yüküne bağlı olarak 3–12 g/kg/gün karbonhidrat önerilmektedir.	Kas glikojen depolarının korunması, performansın sürdürülmesi ve toparlanma	American College of Sports Medicine; Thomas ve ark., 2016
Besin Zamanlaması	Egzersiz sonrası ilk saatlerde 20–40 g yüksek kaliteli protein ve yoğun egzersiz	Kas protein sentezi ve glikojen resentezinin desteklenmesi	Jäger ve ark., 2017

Öneri Alanı	Kanıtı Dayalı Öneri	Bilimsel Gerekçe	Kaynak
	sonrası 1.0–1.2 g/kg/saat karbonhidrat tüketimi önerilir.		
Hidrasyon	Egzersiz sırasında terleme hızına bağlı olarak sıvı kayıplarının yerine konulması ve uzun süreli egzersizlerde sodyum desteği önerilir.	Dehidrasyonun performans ve termoregülasyon üzerindeki olumsuz etkilerinin önlenmesi	American College of Sports Medicine; Sawka ve ark., 2007
D Vitamini	Serum 25(OH)D düzeylerinin yeterli aralıkta tutulması önerilir. Eksiklik durumunda bireysel destek planlanmalıdır.	Kas fonksiyonu, bağışıklık sistemi ve kemik sağlığı	Owens ve ark., 2018
Kişiselleştirilmiş Beslenme	Beslenme programları antrenman yükü, performans hedefi, sağlık durumu ve bireysel biyolojik farklılıklara göre düzenlenmelidir.	Bireysel yanıt farklılıklarının optimize edilmesi	Nieman, 2022;Shyam ve ark., 2022;.

Sonuç olarak sporcu beslenmesi, yalnızca enerji gereksinimlerinin karşılanmasına yönelik bir uygulama olmaktan çıkmış; egzersize adaptasyon, toparlanma, performans ve uzun dönemli sağlık üzerinde etkili olan çok boyutlu bir bilim alanı haline gelmiştir. Gelecekte nütrigenomik, epigenetik, metabolomik ve diğer omics teknolojilerinin sporcu beslenmesine entegrasyonu ile daha hassas ve bireyselleştirilmiş beslenme stratejilerinin geliştirilmesi mümkün görünmektedir. Bununla birlikte bu yaklaşımların rutin uygulamalara aktarılabilmesi için yüksek kalitede randomize kontrollü çalışmaların artırılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Abiko, Y., Toriba, A., & Kumagai, Y. (2023). Phytochemicals to regulate oxidative and electrophilic stress through Nrf2 activation. *Redox Experimental Medicine*, 2023(1).DOI: 10.1530/REM-22-0021
- Akazawa, N., Ohiwa, N., Shimizu, K., Suzuki, N., Kumagai, H., Fuku, N., & Suzuki, Y. (2022). The association of ACTN3 R577X polymorphism with sports specificity in Japanese elite athletes. *Biology of Sport*, 39(4), 905-911. DOI: 10.5114/biol sport.2022.108704
- Al-Mhanna, S. B., Franklin, B. A., Jakicic, J. M., Stamatakis, E., Pescatello, L. S., & Riebe, D. (2025). Impact of aerobic exercise on cardiometabolic health in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Sport and Health Science*. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2025.100032>
- Asghar, W., & Khalid, N. (2023). Nutrigenetics and nutrigenomics, and precision nutrition. *Nutrition and Health*, 29(2), 169-170.DOI: 10.1177/02601060231167228
- Bailey, R. L., & Stover, P. J. (2023). Precision nutrition: the hype is exceeding the science and evidentiary standards needed to inform public health recommendations for prevention of chronic disease. *Annual review of nutrition*, 43(1), 385-407. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-061021-025153>.
- Barrès, R., & Zierath, J. R. (2016). The role of diet and exercise in the transgenerational epigenetic landscape of T2DM. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(8), 441-451.DOI: 10.1038/nrendo.2016.87

- Barres, R., Yan, J., Egan, B., Treebak, J. T., Rasmussen, M., Fritz, T., ... & Zierath, J. R. (2012). Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. *Cell metabolism*, 15(3), 405-411. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.001>.
- Bird, S. P., Nienhuis, M., Biagioli, B., De Pauw, K., & Meeusen, R. (2024). Supplementation Strategies for Strength and Power Athletes: Carbohydrate, Protein, and Amino Acid Ingestion. *Nutrients*, 16(4), 512. <https://doi.org/10.3390/nu16040512>.
- Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. (2020). World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *BMJ*, 368, m2035.
- Burke, L. M., Hawley, J. A., Wong, S. H., & Jeukendrup, A. E. (2013). Carbohydrates for training and competition. *Food, Nutrition and Sports Performance III*, 17-27. <https://doi.org/10.1080/02640414.2011.585473>.
- Burke, L. M., Ross, M. L., Garvican-Lewis, L. A., Welvaert, M., Heikura, I. A., Forbes, S. G., ... & Hawley, J. A. (2017). Low carbohydrate, high fat diet impairs exercise economy and negates the performance benefit from intensified training in elite race walkers. *The Journal of physiology*, 595(9), 2785-2807. <https://doi.org/10.1113/JP273230>.
- Carlberg, C. (2023). Nutrigenomics in the context of evolution. *Redox Biology*, 62, 102656. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102656>.
- Chow, L. S., Gerszten, R. E., Taylor, J. M., Pedersen, B. K., Van Praag, H., Trappe, S., ... & Snyder, M. P. (2022). Exerkines in health, resilience and disease. *Nature*

Reviews Endocrinology, 18(5), 273-289.
<https://doi.org/10.1038/s41574-022-00641-2>

- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., Riddell, M. C., Dunstan, D. W., Dempsey, P. C., ... & Tate, D. F. (2016). Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 39(11), 2065. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>
- de Luis, D. A., Aller, R., Izaola, O., Primo, D., Urdiales, S., & Romero, E. (2015). Effects of a high-protein/low-carbohydrate diet versus a standard hypocaloric diet on weight and cardiovascular risk factors: role of a genetic variation in the rs9939609 FTO gene variant. *Journal of nutrigenetics and nutrigenomics*, 8(3), 128-136. <https://doi.org/10.1159/000441142>
- De Luis, D. A., Izaola, O., Primo, D., Gomez, J. L., & Aller, R. (2020). RS9939609 FTO gene variant modified weight loss and insulin resistance after a partial meal-replacement hypocaloric diet. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 24(10). https://doi.org/10.26355/eurrev_202005_21343
- Diaz-Lara, J., Prieto-Bellver, G., Guadalupe-Grau, A., & Bishop, D. J. (2025). Responses to exercise with low carbohydrate availability on muscle glycogen and cell signaling: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 55(1), 79-100. <https://doi.org/10.1007/s40279-024-02119-9>.
- Gibala, M. J., Little, J. P., MacDonald, M. J., & Hawley, J. A. (2012). Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of physiology*, 590(5), 1077-1084. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.224725>.

- Grandl, G., Straub, L., Rudigier, C., Arnold, M., Wueest, S., Konrad, D., & Wolfrum, C. (2018). Short-term feeding of a ketogenic diet induces more severe hepatic insulin resistance than an obesogenic high-fat diet. *The Journal of physiology*, *596*(19), 4597-4609. <https://doi.org/10.1113/JP275173>
- Guilherme, J. P., Bosnyák, E., Semenova, E., Szmodis, M., Griff, A., Móra, Á., ... & Junior, A. L. (2021). The MCT1 gene Glu490Asp polymorphism (rs1049434) is associated with endurance athlete status, lower blood lactate accumulation and higher maximum oxygen uptake. *Biology of sport*, *38*(3), 465-474. DOI: 10.5114/biolport.2021.101638
- Hawley, J. A., Burke, L. M., Phillips, S. M., & Spriet, L. L. (2011). *Nutritional modulation of training-induced skeletal muscle adaptations*. *Journal of Applied Physiology*, *110*(3), 834–845. DOI: 10.1152/jappphysiol.00949.2010
- Hawley, J. A., Hargreaves, M., Joyner, M. J., & Zierath, J. R. (2014). Integrative biology of exercise. *Cell*, *159*(4), 738-749. DOI: 10.1016/j.cell.2014.10.029
- Hawley, J. A., Lundby, C., Cotter, J. D., & Burke, L. M. (2018). Maximizing cellular adaptation to endurance exercise in skeletal muscle. *Cell metabolism*, *27*(5), 962-976. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.014>
- Huang, W., Zhong, Y., Gao, B., Zheng, B., & Liu, Y. (2023). Nrf2-mediated therapeutic effects of dietary flavones in different diseases. *Frontiers in pharmacology*, *14*, 1240433. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1240433>.
- Ipp, E., & Kumar, M. (2022). A Clinical Conundrum: Intensifying Glucose Control in the Presence of Advanced

Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2021; 44: 2192–2193. *Diabetes Care*, 45. <https://doi.org/10.2337/dci21-0053>

Jäger, R., Kerksick, C. M., Campbell, B. I., Cribb, P. J., Wells, S. D., Skwiat, T. M., ... Antonio, J. (2017). International Society of Sports Nutrition position stand: Protein and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 14, 20. <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0177-8>

Jeong, S. Y. (2025). The Role of Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) and Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase (AMPK) Signaling in Skeletal Muscle Hypertrophy: A Literature Review With Implications for Health and Disease. *Cureus*, 17(11).

Kassem, N. M., Abdelmegid, Y. A., El-Sayed, M. K., Sayed, R. S., Abdel-Aalla, M. H., & Kassem, H. A. (2023). Nutrigenomics and microbiome shaping the future of personalized medicine: a review article. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 21(1), 134. <https://doi.org/10.1186/s43141-023-00599-2>

Kavyani, Z., Musazadeh, V., Fathi, S., Faghfour, A. H., Dehghan, P., & Sarmadi, B. (2022). Efficacy of the omega-3 fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: An umbrella meta-analysis. *International Immunopharmacology*, 111, 109104. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109104>

Kruk, J., Aboul-Enein, B. H., Duchnik, E., & Marchlewicz, M. (2022). Antioxidative properties of phenolic compounds and their effect on oxidative stress induced by severe physical exercise. *The Journal of Physiological Sciences*, 72(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s12576-022-00845-1>

- Lagoumintzis, G., & Patrinos, G. P. (2023). Triangulating nutrigenomics, metabolomics and microbiomics toward personalized nutrition and healthy living. *Human genomics*, 17(1), 109. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00561-w>
- Lal, M. K., Sharma, E., Tiwari, R. K., Devi, R., Mishra, U. N., Thakur, R., ... & Sahu, S. K. (2022). Nutrient-mediated perception and signalling in human metabolism: a perspective of nutrigenomics. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11305. <https://doi.org/10.3390/ijms231911305>
- Little, J. P., Safdar, A., Bishop, D., Tarnopolsky, M. A., & Gibala, M. J. (2011). An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1 α and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00538.2010>
- Long, J. Z. (2022). Molecular transducers and the cardiometabolic benefits of exercise. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(2), 77-78. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00609-8>
- Margolis, L. M., Carrigan, C. T., Murphy, N. E., DiBella, M. N., Wilson, M. A., Whitney, C. C., ... & Rivas, D. A. (2022). Carbohydrate intake in recovery from aerobic exercise differentiates skeletal muscle microRNA expression. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 323(5), E435-E447. <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00110.2022>
- Martin, R. A., Viggars, M. R., & Esser, K. A. (2023). Metabolism and exercise: the skeletal muscle clock takes centre

stage. *Nature Reviews Endocrinology*, 19(5), 272-284.
<https://doi.org/10.1038/s41574-023-00805-8>

McAuley, A. B., Hughes, D. C., Tsaprouni, L. G., Varley, I., Suraci, B., Roos, T. R., ... & Kelly, A. L. (2021). The association of the ACTN3 R577X and ACE I/D polymorphisms with athlete status in football: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sports Sciences*, 39(2), 200-211.
<https://doi.org/10.1080/02640414.2020.1812195>

Morton, R. W., Murphy, K. T., McKellar, S. R., Schoenfeld, B. J., Henselmans, M., Helms, E., ... & Phillips, S. M. (2018). A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *British journal of sports medicine*, 52(6), 376-384. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097608>

Nieman, D. C. (2021). Multiomics approach to precision sports nutrition: Limits, challenges, and possibilities. *Frontiers in Nutrition*, 8, 796360.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2021.796360>

Owens, D. J., Allison, R., Close, G. L. (2018). Vitamin D and the athlete: Current perspectives and new challenges. *Sports Medicine*, 48(Suppl 1), 3-16.
<https://doi.org/10.1007/s40279-017-0841-9>

Phillips, S. M., Paddon-Jones, D., & Layman, D. K. (2020). Optimizing adult protein intake during catabolic health conditions. *Advances in Nutrition*, 11(4), S1058-S1069.
<https://doi.org/10.1093/advances/nmaa047>

Ramos-Lopez, O. (2023). Epigenetic biomarkers of metabolic responses to lifestyle interventions. *Nutrients*, 15(19), 4251. <https://doi.org/10.3390/nu15194251>

- Rommers, N., Rössler, R., Verhagen, E., Vandecasteele, F., Verstockt, S., Vaeyens, R., ... & Witvrouw, E. (2020). A machine learning approach to assess injury risk in elite youth football players. *Medicine and science in sports and exercise*, 52(8), 1745-1751. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002305>
- Saha, D. C., & Reimer, R. A. (2014). Long-term intake of a high prebiotic fiber diet but not high protein reduces metabolic risk after a high fat challenge and uniquely alters gut microbiota and hepatic gene expression. *Nutrition research*, 34(9), 789-796. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2014.08.004>
- Sawka, M. N., Burke, L. M., Eichner, E. R., Maughan, R. J., Montain, S. J., & Stachenfeld, N. S. (2007). American College of Sports Medicine position stand: Exercise and fluid replacement. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39(2), 377-390. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31802ca597>.
- Sharples, A. P. (2021). Skeletal muscle possesses an epigenetic memory of exercise: role of nucleus type-specific DNA methylation. *Function*, 2(5), zqab047. <https://doi.org/10.1093/function/zqab047>.
- Sharples, A. P. (2021). Skeletal muscle possesses an epigenetic memory of exercise: role of nucleus type-specific DNA methylation. *Function*, 2(5), zqab047. <https://doi.org/10.1093/function/zqab047>
- Shyam, S., Lee, K. X., Tan, A. S. W., & Khoo, T. A. (2022). Effect of personalized nutrition on dietary, physical activity, and health outcomes: A systematic review of randomized trials. *Nutrients*, 14(19), 4104. <https://doi.org/10.3390/nu14194104>.

- Smith, G. I., Atherton, P., Reeds, D. N., Mohammed, B. S., Rankin, D., Rennie, M. J., & Mittendorfer, B. (2011). Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 93(2), 402-412. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.005611>.
- Smith, J. A., Murach, K. A., Dyar, K. A., & Zierath, J. R. (2023). Exercise metabolism and adaptation in skeletal muscle. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 24(9), 607-632. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00606-x>.
- Stocks, B., & Zierath, J. R. (2022). Post-translational modifications: the signals at the intersection of exercise, glucose uptake, and insulin sensitivity. *Endocrine reviews*, 43(4), 654-677. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab038>
- Thomas, D. T., Erdman, K. A., & Burke, L. M. (2016). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: nutrition and athletic performance. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116(3), 501-528. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.12.006>.
- Van Der Flier, L. G., Van Gijn, M. E., Hatzis, P., Kujala, P., Haegerbarth, A., Stange, D. E., ... & Clevers, H. (2009). Transcription factor achaete scute-like 2 controls intestinal stem cell fate. *Cell*, 136(5), 903-912. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.031>.
- Van Loon, L. J., Greenhaff, P. L., Constantin-Teodosiu, D., Saris, W. H., & Wagenmakers, A. J. (2001). The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilisation in humans. *The Journal of physiology*, 536(1), 295-304. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00295.x>.

- World Health Organization. (2020). WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>.
- Yu, D., Richardson, N. E., Green, C. L., Spicer, A. B., Murphy, M. E., Flores, V., ... & Lamming, D. W. (2021). The adverse metabolic effects of branched-chain amino acids are mediated by isoleucine and valine. *Cell metabolism*, 33(5), 905-922.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.03.025>
- Zouhal, H., Del Coso, J., Jayavel, A., Tourny, C., Ravé, G., Jebabli, N., ... & Abderrahman, A. B. (2023). Association between ACTN3 R577X genotype and risk of non-contact injury in trained athletes: A systematic review. *Journal of Sport and Health Science*, 12(3), 359-368.

ANESTHETIC MANAGEMENT IN SURGERY FOR INTRACRANIAL MASSES/BRAIN TUMORS

Muhammed Nezh KOÇ¹

1. INTRODUCTION

Intracranial masses constitute a heterogeneous group of diseases spanning a wide spectrum—from benign meningiomas to highly invasive malignant gliomas, and from pituitary adenomas to metastatic tumors—each with distinct biological behavior and surgical challenges. The cornerstone of surgical treatment for these lesions is the principle of "maximal safe resection," which aims to achieve the widest possible resection while inflicting the least damage on the surrounding healthy neural tissue (Bush, Chang, & Berger, 2017). Particularly in high-grade tumors such as glioblastoma, the extent of resection is an important prognostic factor influencing survival; however, these interventions also carry a substantial risk of perioperative morbidity (Fekete, Werlenius, Örndal, & Rydenhag, 2016).

The fundamental goals of neuroanesthesia are to maintain adequate cerebral perfusion and oxygenation, to control intracranial pressure, to provide the surgeon with a slack and immobile brain, to preserve hemodynamic stability, and to allow an early, high-quality neurological emergence at the end of surgery. Achieving these goals simultaneously requires an integrated assessment of the patient's preoperative neurological status, the location and size of the tumor, coexisting systemic

¹ MD, Konya City Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, ORCID: 0000-0002-1088-1521.

diseases, and the planned surgical position. This chapter addresses anesthetic management in intracranial mass surgery within a framework that begins with fundamental cerebral physiology and extends through preoperative preparation, induction, the choice of maintenance technique, intraoperative monitoring and management, location-specific approaches, and the postoperative period.

2. INTRACRANIAL PHYSIOLOGY AND FUNDAMENTAL PRINCIPLES OF NEUROANESTHESIA

For every anesthetic decision in intracranial mass surgery to rest on a rational basis, a sound understanding of the brain's fundamental physiological mechanisms is essential. The effects of anesthetic agents on cerebral blood flow, metabolism, and intracranial pressure shape the entire course of management, from the selection of the technique to the adjustment of drug doses.

2.1. Intracranial Pressure and the Monro-Kellie Doctrine

In the adult, the skull behaves as a rigid compartment of fixed volume. According to the Monro-Kellie doctrine, the total volume of its three principal components (brain tissue, cerebrospinal fluid, and blood) is constant; an increase in the volume of one can be compensated only by a decrease in the others. As a mass enlarges, compensation is initially provided by displacement of cerebrospinal fluid and venous blood; once these mechanisms are exhausted, sudden and rapid rises in intracranial pressure (ICP) occur. On this steep portion of the pressure-volume curve, even small changes in volume can lead to dramatic rises in pressure and impairment of cerebral perfusion. For this reason, the avoidance of factors that increase intracranial volume

(hypercapnia, hypoxia, impaired venous return, cerebral vasodilation) lies at the heart of neuroanesthesia.

2.2. Cerebral Blood Flow and Autoregulation

Cerebral blood flow (CBF) averages 50 mL/100 g/min in the adult and is determined by cerebral perfusion pressure (CPP), the difference between mean arterial pressure and intracranial pressure (or central venous pressure, whichever is higher); thus a rise in ICP or a fall in blood pressure directly threatens perfusion. In the healthy brain, autoregulation keeps CBF relatively constant over a mean arterial pressure range of about 50-150 mmHg. However, autoregulation may be impaired in peritumoral tissue and under certain anesthetic agents, so that CBF becomes directly pressure-dependent and both hypotension and hypertension may be harmful. CBF is also strongly sensitive to PaCO₂: each 1 mmHg change alters it by about 2-4% (roughly 1-2 mL/100 g/min). This explains why hyperventilation rapidly and effectively achieves brain relaxation; however, excessive hypocapnia may cause cerebral ischemia and must be used cautiously.

2.3. Flow-Metabolism Coupling and Cerebral Protection

In the healthy brain, cerebral blood flow is tightly coupled to the metabolic demand of the tissue; when neuronal activity increases, regional flow increases as well. Most anesthetic agents reduce the cerebral metabolic rate of oxygen consumption (CMRO₂), and as long as flow-metabolism coupling is preserved, this results in a parallel reduction in CBF. Intravenous agents, particularly propofol and barbiturates, tend to lower intracranial pressure by reducing CMRO₂ and CBF together and by producing cerebral vasoconstriction. By contrast, volatile anesthetics can increase CBF through dose-dependent cerebral vasodilation and may impair coupling at high concentrations; at

clinical doses, these effects can be largely offset by hyperventilation. The anesthesiologist's task is to strike a balance that minimizes metabolic demand and intracranial volume while maintaining adequate perfusion and oxygenation.

3. PREOPERATIVE EVALUATION AND PREPARATION

A comprehensive preoperative evaluation is the first and perhaps the most decisive step in the safe anesthetic management of intracranial mass surgery. This process aims not only at standard anesthetic risk assessment but also at a detailed characterization of the patient's neurological status and intracranial dynamics.

3.1. Neurological and Systemic Evaluation

The patient's level of consciousness, existing neurological deficits, speech and swallowing function, and cognitive status should be recorded in detail; this baseline assessment serves as a reference point for interpreting changes that may arise postoperatively. Coexisting cardiovascular and pulmonary diseases, diabetes, renal and hepatic function, current medications, and allergy history should be reviewed. Airway assessment is of particular importance, especially in pituitary tumors causing acromegaly and in patients with restricted cervical mobility. The risk of deep vein thrombosis should also be considered in patients who have been bedridden for prolonged periods or who have neurological deficits.

3.2. Recognition of Raised Intracranial Pressure

A critical component of the preoperative evaluation is the recognition of clinical and radiological signs of raised intracranial pressure. Headache that is more pronounced in the morning, nausea and vomiting, papilledema, fluctuations in the level of

consciousness, and focal neurological deficits are clinical warning signs. Cranial imaging (computed tomography and magnetic resonance imaging) should be examined carefully for the location and size of the lesion, the degree of surrounding edema, midline shift, and compression of the ventricular system. In patients with significant mass effect and midline shift, intracranial compliance should be assumed to be reduced; the induction and maintenance strategy should be planned accordingly, avoiding any maneuver that might raise ICP.

3.3. Medication Management and Premedication

It is generally appropriate to continue throughout the perioperative period the corticosteroids (especially dexamethasone) used to reduce peritumoral edema. However, since corticosteroids can cause hyperglycemia, perioperative and postoperative glucose monitoring is required; caution is warranted for infection susceptibility and gastrointestinal effects with prolonged use, with gastric protection when necessary. Given dexamethasone's long half-life and high potency, once- or twice-daily dosing usually suffices without raised ICP, and the shortest duration is recommended to limit toxicity (Dixit & Kumthekar, 2020). Antiepileptic therapy should continue in patients at seizure risk; some agents—particularly phenytoin and carbamazepine—may, via hepatic enzyme induction, accelerate non-depolarizing muscle relaxant (rocuronium, vecuronium) metabolism, shorten their duration, and create resistance, whereas the increasingly preferred levetiracetam lacks this effect. Sedatives should be used cautiously in premedication; even mild hypercapnia from respiratory depression can dangerously raise ICP in a low-compliance patient. In unconscious patients, those with marked ICP elevation, or those with respiratory depression, avoiding sedative premedication is safest.

4. ANESTHETIC INDUCTION AND AIRWAY MANAGEMENT

The fundamental aim of anesthetic induction is a smooth, controlled transition that minimizes hemodynamic fluctuations and sudden rises in intracranial pressure. The most common induction agent is propofol, which tends to lower ICP by reducing cerebral metabolism and blood flow. Laryngoscopy and intubation, after adequate anesthetic depth and muscle relaxation, can provoke a strong sympathetic stimulus and sharp rises in blood pressure and ICP. To blunt this response, it helps to add a short-acting opioid (e.g., fentanyl or remifentanyl), give intravenous lidocaine, and ensure adequate depth before laryngoscopy.

A non-depolarizing agent such as rocuronium is generally preferred; complete relaxation ensures ideal intubating conditions and prevents ICP rises from coughing and straining. When the block must be reversed rapidly at the end of surgery—for example, for early neurological examination—the selective agent sugammadex is a major advantage, but its timing is critical: reversal before the pin holder (Mayfield) is removed or before dural and cranial closure is secured may cause sudden movement and serious head-and-neck injury, so it must follow the appropriate surgical stage and be coordinated with the surgeon. Although succinylcholine, formerly common for rapid sequence induction, transiently raises ICP, the clinical significance is considered limited; nevertheless, hyperkalemia, myalgia, and malignant hyperthermia reduce its desirability in neurosurgery. Since high-dose (1.2 mg/kg) rocuronium provides intubating conditions comparable to succinylcholine and is rapidly reversible with sugammadex (Tran et al., 2015), rocuronium is the first choice in elective brain tumor surgery. After securing the airway, the tube and head-and-neck region must be fixed without impeding venous return; excessive neck flexion or rotation and

tight tapes can restrict jugular flow and cause cerebral venous congestion. Because pin fixation provokes an intense painful stimulus and a hypertensive response, deepening analgesia or infiltrating local anesthetic immediately beforehand is recommended.

5. MAINTENANCE OF ANESTHESIA: CHOICE OF TECHNIQUE

Two approaches are principally used for the maintenance of anesthesia: total intravenous anesthesia (TIVA), based on a continuous infusion of propofol and an opioid (often remifentanyl), and volatile (inhalational) anesthesia (VA), in which a volatile agent such as sevoflurane or desflurane is administered together with an opioid. Both techniques can be applied safely in experienced hands, and the choice is made in light of the effects on cerebral physiology, the features of the surgery, the need for neurophysiological monitoring, and clinical resources.

5.1. Total Intravenous Anesthesia

TIVA offers theoretical advantages such as lowering intracranial pressure by reducing cerebral metabolism and blood flow, relatively preserving cerebral autoregulation and the vascular response to carbon dioxide, and maintaining cerebral flow-metabolism coupling. Because it does not carry the risk of cerebral vasodilation associated with volatile agents, this technique is attractive especially in patients with reduced compliance and significant mass effect. Propofol-based TIVA has been reported to have favorable effects on perioperative outcome measures and, in particular, to reduce the incidence of nausea and vomiting (Irwin, Chung, Ip, & Wiles, 2020). In addition, a remifentanyl infusion facilitates hemodynamic control through its rapid titratability and short duration of action and provides an

advantage in situations requiring rapid emergence, such as awake craniotomy.

5.2. Volatile (Inhalational) Anesthesia

Volatile anesthetics are widely used for their ease of titration, predictable depth monitoring via minimum alveolar concentration, and potent amnesic effects. Sevoflurane and desflurane, with low blood-gas solubility, allow rapid induction and emergence. Although they can raise intracranial pressure through dose-dependent cerebral vasodilation, these effects remain largely manageable at about 1 minimum alveolar concentration and below with appropriate ventilation (normocapnia or mild hypocapnia). Experimental data also suggest these agents may exert some protective (preconditioning) effect against ischemic injury.

5.3. Individualizing the Technique and Clinical Decision-Making

The choice of technique rests on patient-specific factors and on the anesthesiologist's experience and institutional resources. TIVA is often preferred in cases with significant mass effect, advanced ICP elevation, or a need for sensitive monitoring such as motor evoked potentials, while both techniques suit routine cases. Beyond cerebral hemodynamics, the technique's possible effects on the perioperative inflammatory response and clinical outcomes are also debated; the anti-inflammatory properties of anesthetic agents (Cruz, Rocco, & Pelosi, 2017), the technique's effects on immune modulation (Konstantis, Tsaousi, Kitsikidou, Zacharoulis, & Pourzitaki, 2023), and their potential importance for cancer recurrence (Snyder & Greenberg, 2010) are current research foci. In this regard, Gökbulut Özasan, Taygurt, Şahap, and Erdem (2025), in a retrospective study of 144 glioblastoma surgery patients, found the TIVA and volatile groups similar for most inflammatory markers and for intensive

care and hospital stay; however, contrary to the prevailing literature, they reported a lower postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in the volatile group. Such findings underscore that the technique's effects on the systemic response are not yet fully elucidated and that the choice should be individualized within the clinical context.

6. INTRAOPERATIVE MONITORING

The aim of monitoring in intracranial surgery extends beyond close observation of hemodynamic stability to providing early warning aimed at preserving cerebral perfusion and neural integrity. The scope of monitoring is individualized according to the patient's condition and the nature of the surgery.

6.1. Standard and Hemodynamic Monitoring

Electrocardiography, pulse oximetry, capnography, body temperature, and urine output constitute the basic monitoring. In most intracranial mass surgery, invasive arterial pressure measurement is recommended because it allows real-time observation of sudden changes in blood pressure and frequent blood gas sampling. Zeroing the arterial transducer to the level of the brain (the tragus / external auditory meatus level) so that it accurately reflects cerebral perfusion pressure is important, especially in cases with a raised head or in the sitting position. In cases where large blood loss or fluid shifts are anticipated, central venous catheterization and advanced hemodynamic monitoring (dynamic indicators such as stroke volume and pulse pressure variation) can guide fluid management.

6.2. Monitoring of Anesthetic Depth

Monitoring anesthetic depth with a processed electroencephalography-based index (e.g., the bispectral index) is valuable in many respects in intracranial surgery. This monitoring

helps both to reduce the risk of awareness due to insufficient anesthesia and to avoid unnecessarily deep anesthesia and the accompanying hemodynamic depression. Especially in TIVA, monitoring of anesthetic depth is an important guide for titrating infusion rates to the individual response. Maintaining the target range both provides stable conditions throughout surgery and contributes to a rapid and predictable emergence at its end.

6.3. Neurophysiological Monitoring

In cases where the tumor is adjacent to critical structures such as motor pathways, speech areas, cranial nerves, or the brainstem, intraoperative neurophysiological monitoring is key to preventing permanent deficits. Somatosensory and motor evoked potentials and electromyography assess neural-pathway integrity in real time. Anesthetic agents markedly affect these responses: volatile anesthetics and neuromuscular blockers can suppress motor evoked potential amplitude in particular. Therefore, when motor evoked potential monitoring is planned, propofol-remifentanyl-based TIVA—allowing avoidance of volatile agents and maintenance without muscle relaxants—is often preferred. Even if a relaxant was given for intubation, rapid and complete reversal with sugammadex before measurements can help yield unsuppressed, reliable responses (Biricik, Alic, Karacaer, Celiktas, & Unlugenc, 2019).

7. INTRAOPERATIVE MANAGEMENT STRATEGIES

In the intraoperative period, the anesthesiologist's primary task is to preserve the brain's perfusion and metabolic balance while providing optimal conditions for surgery. To this end, brain relaxation, hemodynamics, fluid management, and ventilation are managed in a coordinated manner.

7.1. Achieving Brain Relaxation

Providing the surgeon with a slack brain improves the surgical view and reduces retractor pressure and the associated risk of ischemic injury. A multifaceted strategy is used: raising the head 15-30 degrees in a neutral position to aid venous return, reducing cerebral blood volume with normocapnia or, when needed, moderate hyperventilation, maintaining adequate anesthetic depth, and using osmotic therapy when required. Among osmotic agents, mannitol and hypertonic saline draw fluid from brain tissue into the vasculature; serum osmolarity, electrolytes, and volume status should be monitored during administration. A recent meta-analysis reported that, for brain relaxation during craniotomies, hypertonic saline may be more often effective than mannitol and require fewer additional doses (Menegaz de Almeida et al., 2024). In refractory swelling, correctable causes such as hypercapnia, venous obstruction, inadequate anesthesia, hypoxia, and occult intracranial pathologies (hematoma, hydrocephalus) should be systematically reviewed.

7.2. Hemodynamic, Fluid, and Blood Management

Hemodynamic stability is essential for cerebral perfusion pressure; when autoregulation is impaired, both hypotension and hypertension must be avoided. The aim in fluid management is normovolemia; hypovolemia jeopardizes perfusion, while overloading increases edema. Isotonic crystalloids are preferred, and hypotonic fluids providing free water should be avoided. A frequently overlooked point is that the widely used Ringer's lactate (~273 mOsm/L) is relatively hypotonic compared with 0.9% sodium chloride or balanced solutions (e.g., Plasmalyte) and may increase cerebral edema; avoiding it in neurosurgery is therefore preferable. Fluid balance should be monitored closely, accounting for blood loss, urine output, and osmotic diuresis. The

agents used also affect fluid balance; for example, remifentanyl contributes to intraoperative fluid balance (Ohara, Nishimura, Tachikawa, & Iijima, 2020), and anesthetics reportedly have marked, potentially organ-protective effects on renal function (Motayagheni, Phan, Eshraghi, Nozari, & Atala, 2017). In the resection of highly vascular tumors such as meningiomas, intraoperative bleeding can be significant; the antifibrinolytic tranexamic acid then comes to the fore, but although data suggest it may reduce blood loss, there are no definitive recommendations for routine use. Blood product replacement should be individualized by baseline hemoglobin, ongoing bleeding, and hemodynamic status.

7.3. Ventilation, Glycemia, and Body Temperature

Ventilation is one of the most powerful tools determining cerebral blood volume and oxygenation. Although the general target is normocapnia, transient and measured hyperventilation may be beneficial in marked brain swelling; however, excessive hypocapnia may lead to ischemia through cerebral vasoconstriction. Because hyperglycemia aggravates ischemic brain injury, blood glucose should be kept within reasonable limits, and hypoglycemia should also be avoided. Normothermia should be the aim, and both inadvertent hypothermia and aggressive warming should be prevented, since hyperthermia worsens injury by increasing cerebral metabolic demand. The integrated management of these parameters is the foundation of protecting the brain from secondary injury. In addition, patients undergoing intracranial surgery are at risk of venous thromboembolism; since pharmacological prophylaxis is unsuitable intraoperatively because of the bleeding risk, the use of intermittent pneumatic compression devices throughout surgery is recommended as a standard protective measure.

8. MANAGEMENT ACCORDING TO SURGICAL LOCATION AND SPECIAL SITUATIONS

The anesthetic management of intracranial masses differs considerably according to the location of the lesion, the planned surgical position, and special surgical techniques. Anticipating these differences allows both the anesthetic plan and preparation for possible complications to be individualized.

8.1. Supratentorial Lesions

Supratentorially located tumors constitute a significant proportion of intracranial masses, and their management depends largely on the degree of mass effect and the surrounding edema. In these cases, the priorities are control of intracranial pressure, achievement of brain relaxation, and preservation of neurological integrity in lesions adjacent to functional areas. In lesions located near eloquent regions such as the speech or motor cortex, intraoperative mapping and, when necessary, the awake craniotomy technique may come into consideration.

8.2. Infratentorial/Posterior Fossa Lesions and Cerebral Hemodynamics

Because the posterior fossa houses vital structures such as the brainstem and cerebellum within a narrow volume, surgery here carries particular challenges. Given the limited reserve, even minor edema or bleeding can cause brainstem compression, cranial nerve involvement, and life-threatening cardiorespiratory instability; meticulous hemodynamic management is therefore essential. Obstructive hydrocephalus from fourth-ventricle compression may also develop, further raising ICP, making pressure management critical, and sometimes requiring urgent cerebrospinal fluid drainage (external ventricular drainage) before surgery. Because stimulation of the brainstem and cranial nerve nuclei during manipulation can provoke sudden bradycardia, asystole, hypertension, or arrhythmia, the

anesthesiologist must monitor closely and stay in continuous communication with the surgical team. For a stable field and cerebral perfusion here, propofol-based TIVA—reducing cerebral metabolic rate, blood flow, and ICP—can be advantageous; indeed, in infratentorial lesions these considerations frequently inform technique choice (Gökbulut Özaslan et al., 2025). The sitting or semi-sitting position, often used in posterior fossa surgery, brings the risk of venous air embolism.

8.3. Awake Craniotomy

In lesions adjacent to the eloquent cortex, awake craniotomy may be performed to allow real-time intraoperative testing of language, motor, and cognitive functions; this technique requires the patient to be cooperative at certain stages. The "asleep-awake-asleep" approach or techniques based on continuous sedation are frequently used, and in both, rapidly titratable agents (propofol, remifentanyl, dexmedetomidine) are prominent (Kim & Choi, 2020). Adequate analgesia with an effective scalp block, airway safety, patient comfort, and preparedness for complications such as seizures are decisive for the success of the technique; detailed preoperative counseling and a relationship of trust established with the patient also facilitate the process.

8.4. Sitting Position and Venous Air Embolism

The sitting position, occasionally preferred to facilitate access in posterior fossa and cervical surgery, carries a significant venous air embolism risk because the surgical field lies above the heart. Air entry into the circulation may manifest as a sudden fall in end-tidal carbon dioxide, hypoxia, hypotension, and arrhythmias, so sensitive monitoring (precordial Doppler, transesophageal echocardiography, end-tidal carbon dioxide) is used. When air embolism is detected, the basic interventions are

informing the surgeon and closing/irrigating the field, aspirating air through a right-atrial central venous catheter if present, 100% oxygen, vasopressor support when needed, and, in appropriate cases, the left lateral decubitus head-down (Durant) position. A central venous catheter placed in advance in the right atrium may thus have both diagnostic and therapeutic value in high-risk cases (Wang et al., 2020). The decision to use the sitting position should be made jointly by the surgical and anesthesia teams, weighing benefit against risk.

8.5. Prone and Park-Bench Positions

Because of the sitting position's venous air embolism risk, many centers now prefer the prone or Concorde/park-bench (lateral) positions in posterior fossa surgery. The priority is to preserve cerebral venous return, intracranial pressure, and airway safety while providing surgical access. In the prone position, abdominal pressure raises intra-abdominal and intrathoracic pressure and impedes jugular venous return; since this can cause epidural venous engorgement, raised ICP, and surgical-field bleeding, freeing the abdominal wall with supports (bolsters) beneath the chest and pelvis is essential. The head's position relative to the heart should be set carefully, avoiding excessive neck flexion and rotation. Because endotracheal tube displacement or kinking—hard to detect once positioned—is dangerous, secure fixation and close monitoring of respiratory parameters are critical. Moreover, since direct ocular pressure in prolonged prone surgery risks ischemic optic neuropathy and vision loss, eye protection must not be neglected.

9. POSTOPERATIVE PERIOD AND COMPLICATION MANAGEMENT

The success of surgery is completed not only by intraoperative management but also by a carefully planned

emergence and postoperative monitoring. The aim in this period is to preserve hemodynamic and respiratory stability while allowing early neurological assessment, and to recognize and manage complications in a timely manner.

9.1. Emergence and Extubation

The ideal emergence after intracranial surgery is rapid, calm, and compatible with neurological examination. Because coughing, straining, and hypertension can increase bleeding in the fresh surgical field, a smooth awakening and controlled extubation are sought, with titration of short-acting agents. Dexmedetomidine, intravenous lidocaine, or esmolol can suppress the cough and hypertensive response at extubation, limiting rises in blood pressure and ICP and helping reduce bleeding risk. Because early, clear neurological assessment is critical for recognizing complications such as bleeding or edema, emergence should not be delayed. In patients with a low level of consciousness, prolonged or complicated surgery, or compromised brainstem integrity, planned transfer to intensive care intubated and sedated may be safer.

9.2. Postoperative Analgesia

Adequate treatment of pain after craniotomy is important both for patient comfort and for preventing pain-related hypertension and agitation. However, analgesia should be provided in a balanced manner that does not depress consciousness and respiration; excessive sedation both complicates neurological assessment and can raise ICP through hypercapnia. Multimodal analgesia includes the use of agents such as paracetamol and, in appropriate cases, regional techniques such as scalp block, and reduces opioid requirements; opioids should be used with careful titration when needed. In recent years, it has been reported that neurosurgery-specific ERAS protocols combining early extubation, multimodal

analgesia, and early mobilization are being developed, and that these approaches have the potential to standardize perioperative care and shorten hospital length of stay (Zangi et al., 2024).

9.3. Complications and Intensive Care Monitoring

The most feared postoperative complication is intracranial bleeding and edema, which can cause rapid neurological deterioration; declining consciousness, a new deficit, or pupillary changes require urgent imaging and intervention. Seizures, tension pneumocephalus, cerebrospinal fluid leak, cranial nerve deficits, electrolyte-fluid imbalances (especially diabetes insipidus or inappropriate antidiuretic hormone secretion), and postoperative nausea and vomiting are other important problems. Neurosurgical patients, especially after posterior fossa surgery, are among those at highest risk for nausea and vomiting; TIVA alone is therefore insufficient, and multimodal antiemetic prophylaxis combining agents of different mechanisms, such as dexamethasone and ondansetron, should be routine (Gupta et al., 2023). High-risk cases are followed in intensive care for close neurological and hemodynamic monitoring. Monitoring rests on regular neurological examination, close follow-up of hemodynamic and metabolic parameters, and rapid response to complications; effective communication between the anesthesia and surgical teams is decisive for safe conduct.

10. CONCLUSION

Anesthetic management in intracranial mass and brain tumor surgery is multidimensional, requiring a deep understanding of cerebral physiology, a detailed preoperative evaluation, and the coordinated intraoperative management of perfusion, intracranial pressure, brain relaxation, hemodynamics, and ventilation. The maintenance technique (TIVA or volatile anesthesia) should be individualized by the patient's clinical

condition, intracranial dynamics, monitoring needs, and surgical features, bearing in mind that both can be applied safely. While preserving cerebral hemodynamics is paramount in low-reserve regions such as the posterior fossa, special situations such as awake craniotomy and the sitting position demand their own precautions. Data on the technique's effects on the perioperative inflammatory response and clinical outcomes remain inconclusive, and larger-scale, multicenter, prospective studies are needed. Ultimately, successful neuroanesthesia rests on combining evidence-based principles with patient-specific decisions and on uninterrupted collaboration between the anesthesia and surgical teams.

REFERENCES

- Biricik, E., Alic, V., Karacaer, F., Celiktaş, M., & Unlugenc, H. (2019). A comparison of intravenous sugammadex and neostigmine + atropine reversal on time to consciousness during wake-up tests in spinal surgery. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 22(5), 609–615. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_633_18
- Bush, N. A., Chang, S. M., & Berger, M. S. (2017). Current and future strategies for treatment of glioma. *Neurosurgical Review*, 40(1), 1–14.
- Cruz, F. F., Rocco, P. R. M., & Pelosi, P. (2017). Anti-inflammatory properties of anesthetic agents. *Critical Care*, 21(1), 67.
- Dixit, K. S., & Kumthekar, P. U. (2020). Optimal management of corticosteroids in patients with intracranial malignancies. *Current Treatment Options in Oncology*, 21(9), 77. <https://doi.org/10.1007/s11864-020-00771-7>
- Fekete, B., Werlenius, K., Örndal, C., & Rydenhag, B. (2016). Prognostic factors for glioblastoma patients – A clinical population-based study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 133(6), 434–441.
- Gökbulut Özaslan, N., Taygurt, S., Şahap, M., & Erdem, G. (2025). Glioblastom cerrahisinde anestezi türünün postoperatif etkileri: Retrospektif çalışma [Postoperative effects of anesthesia type in glioblastoma surgery: A retrospective study]. *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon Dergisi*, 23(2), 43–48. <https://doi.org/10.5336/anesthe.2025-108337>
- Gupta, A., Gupta, D., Gupta, P., Haldar, R., Verma, R., Mishra, P., & Srivastava, S. (2023). Evaluation of the role of preoperative oral amisulpride as part of a multimodal

- antiemetic prophylaxis regime on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing craniotomy: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 36(4), 352–356. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000936>
- Irwin, M. G., Chung, C. K. E., Ip, K. Y., & Wiles, M. D. (2020). Influence of propofol-based total intravenous anaesthesia on peri-operative outcome measures: A narrative review. *Anaesthesia*, 75(Suppl 1), e90–e100.
- Kim, S. H., & Choi, S. H. (2020). Anesthetic considerations for awake craniotomy. *Anesthesia and Pain Medicine*, 15(3), 269–274. <https://doi.org/10.17085/apm.20050>
- Konstantis, G., Tsaousi, G., Kitsikidou, E., Zacharoulis, D., & Pourzitaki, C. (2023). The immunomodulatory effect of various anaesthetic practices in patients undergoing gastric or colon cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Clinical Medicine*, 12(18), 6027.
- Menegaz de Almeida, A., Viana, P., Marinheiro, G., Hoffmann Relvas, J., Lopes, L., Lima Guilherme, G., . . . Medani, K. (2024). Hypertonic saline solution versus mannitol for brain relaxation during craniotomies: A systematic review and updated meta-analysis. *Neurosurgery*, 95(3), 517–526. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002929>
- Motayaghani, N., Phan, S., Eshraghi, C., Nozari, A., & Atala, A. (2017). A review of anesthetic effects on renal function: Potential organ protection. *American Journal of Nephrology*, 46(5), 380–389.
- Ohara, S., Nishimura, A., Tachikawa, S., & Iijima, T. (2020). Effect of remifentanil on intraoperative fluid balance: A

retrospective statistical examination of factors contributing to fluid balance. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, 20(3), 129–135.

Snyder, G. L., & Greenberg, S. (2010). Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *British Journal of Anaesthesia*, 105(2), 106–115.

Tran, D. T. T., Newton, E. K., Mount, V. A. H., Lee, J. S., Wells, G. A., & Perry, J. J. (2015). Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(10), CD002788.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002788.pub3>

Wang, X., Li, M., Liang, J., Liu, Q., Ma, T., Chen, G., . . . Bao, Y. (2020). Monitoring of intracranial venous sinus pressure and prevention for venous air embolism during operation with semi-sitting position. *Journal of Clinical Neuroscience*, 81, 220–226.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.09.063>

Zangi, M., Asadi Anar, M., Amirdosara, M., Mokhtari, M., Goharani, R., Sanei Moghaddam, S., . . . Hajiesmaeili, M. (2024). Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol for craniotomy patients: A systematic review. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 14(5), e146811.
<https://doi.org/10.5812/aapm-146811>

RUMİNANT RASYONLARINDA YEM KATKI MADDESİ OLARAK GUANİDİNOASETİK ASİT KULLANIMININ VERİM PERFORMANSI ÜZERİNE ETKİSİ

Nesrican KODAN¹

Mehmet IRMAK²

1. GİRİŞ

Ruminant hayvanlar et endüstrisine önemli bir yer teşkil etmektedir. Ruminantlarda verim performansının iyileştirilmesi veya artırılması, sektörünün gelişmesi açısından oldukça önem arz etmektedir (Greenwood, 2021). Bu hedeflere ulaşmak amacıyla ruminant rasyonlarında çeşitli besleme stratejileri ve besin maddesi kompozisyonuna yönelik müdahaleler uygulanmaktadır. Guanidinoasetik asit (GAA) arginin tarafından guanidin grubunun glisine aktarılması yoluyla üretilen kreatin öncüsü bir maddedir (Ostojic, 2017, 2021; Wallimann, Tokarska-Schlattner, & Schlattner, 2011). Kreatin, omurgalı hayvanların kas dokularında enerji homeostazının korunması başta olmak üzere kas enerji metabolizması ve protein sentezinde aktif olarak rol alır (Ostojic, 2017; Ostojic & Forbes, 2022; Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000).

Hayvanlarda hızlı büyümenin gerçekleşebilmesi için yeterli kreatin rezervlerinin bulunması ön koşuldur. Ancak vücuttaki toplam kreatinin yaklaşık %1,7'si her gün enzimatik

¹ Veteriner Hekim, Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Bölümü, ORCID: 0000-0002-4592-021X.

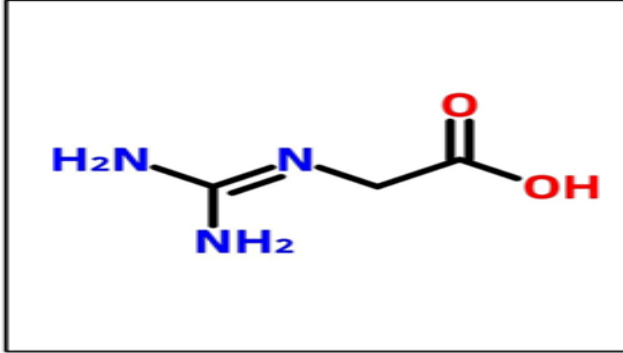
² Doç. Dr., Siirt Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Bölümü, ORCID: 0000 0003 3988 2859.

olmayan bir reaksiyon sonucu geri dönüşümsüz olarak kreatinine dönüşür. Oluşan bu kreatinin daha sonra idrar yoluyla vücuttan atılır. Bu nedenle günlük olarak belirli miktarda kreatin kaybı meydana gelir. Bu nedenle idrarla önemli miktarda kreatin kaybı meydana geldiği için hayvanlarda kreatin sentezi ihtiyacı artmaktadır (Mehrnaz Ardalan, Batista, & Titgemeyer, 2020; Crim, Calloway, & Margen, 1975; Tossenberger, Rademacher, Németh, Halas, & Lemme, 2016; Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000). Kreatin ihtiyacı hayvansal kaynaklı ürünlerle karşılanabilse de Avrupa Birliği'nde hayvansal yan ürünler ruminant yemlerinde kullanılması yasaktır (Stead, Brosnan, Brosnan, Vance, & Jacobs, 2006; Tossenberger et al., 2016). Bu ürünlerin kullanımına izin verilmiş olsa dahi, diyetle sağladıkları kreatin katkısı sınırlı düzeydedir. Bunun temel nedenleri, söz konusu yem maddelerinin rasyonlara düşük oranlarda ilave edilmesi ve üretim süreçleri ile uygulanan ısıl işlemler sırasında önemli ölçüde kreatin kaybının meydana gelmesidir. Bu bağlamda, rasyonların dışarıdan kreatin kaynağı ile desteklenmesi gereklilik arz etmektedir (Tossenberger et al., 2016). GAA Eksojen bir katkı maddesi olup kreatine göre daha kararlı ve daha ucuz olduğundan dolayı hayvan rasyonlarına GAA takviyesi kreatine alternatif bir yem katkı maddesi olarak kabul edilmiştir (Baker, 2009; Córdova-Noboa et al., 2018; He et al., 2018; Jayaraman et al., 2018; Speer, Pearl, & Titgemeyer, 2020; Tossenberger et al., 2016). Yapılan çalışmalarda, ruminant rasyonlarına GAA ilavesinin etkileri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Kuzu rasyonlarına kuru madde bazında 1 g/kg düzeyinde GAA eklenmesinin, kuzularda büyüme performansını ve et kalitesini iyileştirdiği belirlenmiştir. Sığırlarda ise GAA ilavesinin kan kreatin düzeyini önemli ölçüde artırdığı, serum antioksidan düzeyini yükselttiği ve azot metabolizması üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca boğalarda ortalama günlük canlı ağırlık artışını artırdığı, besin sindirimini iyileştirdiği ve rumendeki uçucu yağ asidi içeriğini yükselttiği

ifade edilmektedir (Mehrnaz Ardalan et al., 2020; Li et al., 2020; W.-J. Li et al., 2023; C. Liu et al., 2021; Yi et al., 2024).

2. GUANİDİNOASETİK ASİTİN KİMYASAL VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

GAA diğer adıyla guanidinoasetat veya glikosiyamin olup kimyasal adı N-[aminoiminometil]-glisin (kimyasal formül: C₃H₇N₃O₂)' dir (Elnesr & Shehab-El-Deen, 2026). GAA alfa amino asitler olarak bilinen organik bileşikler sınıfının doğal olarak oluşan bir üyesi olup moleküler ağırlığı mol başına 117,108 gram olan GAA ticari olarak kristalize bir ürün (beyaz kristal toz) halinde mevcuttur (Elnesr & Shehab-El-Deen, 2026; Khajali, Lemme, & Rademacher-Heilshorn, 2020; Ostojic & Jorga, 2023). GAA aynı zamanda glisin ve L-argininin bir N-amidino türevi olup yapısında çeşitli enzimlerle ve reseptörlerle etkileşimde bulunabilen guanidino grubu içermektedir (Ostojic & Jorga, 2023).



Şekil 2.1. Guanidinoasetik Asitin Kimyasal Yapısı (Elnesr & Shehab-El-Deen, 2026).

3. KREATİN METABOLİZMASI VE RUMİNANTLARDA ÖNEMİ

Endojen kreatin sentezi, arginin ve glisin olmak üzere iki amino asidin katılımıyla gerçekleşmektedir. Bu süreçte iki temel enzim görev almaktadır. Bunlar L-arginin:glisin amidinotransferaz (AGAT; EC 2.1.4.1) ve N-guanidinoasetat metiltransferazdır (GAMT; EC 2.1.1.2) (Curt et al., 2015). Kreatin biyosentezinin ilk adımı AGAT enzimi tarafından katalize edilir ve bu reaksiyon esas olarak böbrekte, çoğunlukla mitokondri iç zar boşluğunda ve daha az oranda ise sitoplazmada gerçekleşmektedir (Magri, Baldoni, & Grazi, 1975; Tormanen, 1990). AGAT 'ın iki mitokondriyal ve sitozolik izoformu GATM geni tarafından kodlanmasıyla birlikte alternatif ekleme ile üretilmektedir (Curt et al., 2015). Mitokondriyal AGAT'ın izoform öncüsü 423 amino asit içerir ve 37 amino asit tarafından parçalanması sonucunda 386 amino asit içeren mitokondriyal olgun proteini oluştururken sitoplazmik olgun form ise hemen 391 amino asit içeren bir protein olarak üretilmektedir (Humm, FRITSCH, MANN, GÖHL, & HUBER, 1997; Humm, Fritsche, Steinbacher, & Huber, 1997). AGAT, bir amidino kalıntısının argininden glisine aktarılmasını sağlayarak L-ornitin ve guanidinoasetat (GAA) oluşumunu meydana getirmektedir (Curt et al., 2015). İkinci adımda reaksiyon GAMT tarafından katalize edilir ve metil verici olan S-adenozil metiyoninden (SAM) bir metil grubu GAA'ya aktarılır. Bu adım esas olarak karaciğerde gerçekleşmekte olup bu adımda kreatin ile S-adenozil homosistein (SAH) üretimi meydana gelmektedir. Bu biyosentez adımının fizyolojik olarak hücreler tarafından S-adenozilmetiyonin olarak üretilen metil gruplarının %40'ını tükettiği bildirilmektedir (Brosnan, da Silva, & Brosnan, 2011; Curt et al., 2015). Kreatin endojen sentezden ve besinsel olarak tedarik edildikten sonra kreatin kan dolaşımına girmektedir (Balsom, Söderlund, & Ekblom, 1994; Wyss & Kaddurah-Daouk,

2000). Dolaşımdaki kreatin, spesifik bir plazma membran Na^+/Cl^- taşıyıcısı olduğu bilinen kreatin taşıyıcısı [CRTR] aracılığıyla hücrelere girebilir ve kreatin kreatin kinazlar tarafından geçici olarak fosfokreatine fosforile edilebilir (Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000). Bu enzimler aynı zamanda tersinir bir reaksiyonu katalize eder ve enerji ihtiyaçları yüksek olan olaylarda (örneğin kas egzersizi) fosfokreatin ATP'nin oluşumunu yeniden teşvik etmek için ADP molekülüne yüksek enerjiye sahip olan fosfat bağını geri kazandırmaktadır. Bu durumda ATP molekülü aracılığıyla gerçekleşen olaylar için ATP'nin doğrudan kullanılmasını mümkün kılmaktadır (Curt et al., 2015). Kreatin ile fosfokreatin enzimatik olmayan bir dehidrasyon ve siklizasyona tabi tutularak da kreatinin oluşumunu meydana getirir ve vücuttaki kreatin fosfokreatin havuzunun %1,7'lik kısmı kreatinine dönüştürülmektedir (Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000). Kreatinin, kreatinin son ürünü olup hücreden serbestçe yayılır ve sonrasında idrar aracılığıyla dışarı atılır. Kreatinin idrarla atılımı fizyolojik olarak kas kütlesine bağlı olup genellikle böbrek fonksiyonunun bir göstergesi olarak kullanılmakla birlikte böbrek fonksiyonundaki değişiklik, kanda aşırı miktarda kreatinin tutulmasına neden olmaktadır (Curt et al., 2015).

Kreatin ve fosfokreatin omurgalı hücrelerde enerji transferi için kilit maddeler olup fosfajen sisteminin oluşumunda oldukça önemli bir rol oynamaktadır (S. Zhang et al., 2022). Fosfajen sistemi kaslarda fosfokreatin ve glikojen içeriğini artırarak kas dokularında hızlı büyüme ve gelişmenin meydana gelmesi için gerekli olan enerjiyi sağlamaktadır (Dinesh, Bertolo, & Brunton, 2018; Farshidfar, A Pinder, & B Myrie, 2017; Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000). Kreatin metabolizmasının iskelet kasındaki ATP'yi tamponladığı düşünüldüğü için bu metabolizmanın özellikle primatlar ile kemirgen hayvanların miyometriyumu başta olmak üzere, desiduasında ve

plasentasında (gebelik döneminin sonlarında) belirgin olduğu ve bu türlerde rahim ve plasenta dokularında kreatin-kreatin kinaz-fosfokreatin sisteminin varlığının plasenta ve fetüsün gelişimi için gerekli olan hücrel biyoenerjiyi sağladığı bildirilmektedir (Muccini et al., 2021; Philip, Snow, Della Gatta, Bellofiore, & Ellery, 2020). Özellikle koyunlarda aktif bir kreatin-kreatin kinaz- fosfokreatin sisteminin, koyun uterusunda ve embriyo dokularında enerji homeostazını koruduğundan dolayı embriyo gelişimini desteklediği düşünülmektedir (Sah et al., 2022).

4. GUANİDİNOASETİK ASİTİN RUMİNANT BESLEMEDE KULLANIMI

Kreatin sentezi için tek öncü madde guanidinoasetik asittir. Ancak hayvanlarda kendi kreatin gereksinimlerinin %70'i sentezlenebildiğinden dolayı hayvanlarda kreatin ihtiyacı tam olarak karşılanamamakta ve eksojen kreatin takviyesi gereklidir (Ringel, Lemme, Knox, McNab, & Redshaw, 2007; Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000). Kreatin bitkisel kökenli yemlerde bulunmayıp sadece hayvansal kökenli yan ürünlerde bulunmaktadır (Jayaraman et al., 2018). Ruminant hayvanların beslenmesindeki bazı sınırlamalar ve rasyonlarına hayvansal kökenli yem katkı maddelerinin eklenememesi nedeniyle, bu hayvanlarda kreatin sentezini artırmaya yönelik alternatif yaklaşımlar geliştirilmektedir. Bu kapsamda son yıllarda, kreatinin öncüsü olan GAA yemlere ilavesi yaygın olarak başvurulan yöntemlerden biri haline gelmiştir. GAA, kreatine kıyasla daha düşük üretim maliyetine sahip olması, yüksek biyoyararlanım göstermesi ve daha stabil bir yapıda bulunması gibi avantajları nedeniyle tercih edilmektedir (Funahashi, KATO, SHIOSAKA, & NAKAGAWA, 1981; Ibrahim, El Sayed, Abdelfattah-Hassan, & Morshedy, 2019; Yi et al., 2024). Ruminant rasyonlarına GAA ilavesiyle beraber ruminantlarda

büyüme performansında artış, kuru madde tüketiminde değişiklik, rumen fermentasyonu ve et kalitesinde iyileşme, azot metabolizmasında iyileşme, antioksidan kapasitenin yanında rumen antioksidan kapasitesinde de iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (Geng, Lin, Yang, Hu, & Qiu, 2025; W. Li et al., 2023; Ren, Hao, Zhang, Liu, & Zhang, 2022; Yi et al., 2024; S. Zhang et al., 2022).

4.1. GAA İlavesinin Performans Üzerine Etkisi

4.1.1. Canlı Ağırlık Artışı

S. Zhang et al. (2025) Kazak erkek kuzuların diyetlerine 0, 500, 1000 ve 1500 mg/kg KM düzeylerinde GAA ilavesinin rumen metabolizması, duodenuma besin akışı ve büyüme performansı üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, 500–1500 mg/kg KM düzeylerinde GAA takviyesi yapıldığında rumende GAA'nın rumenden parçalanmadan geçiş oranının %36–56 arasında değiştiği belirlenmiştir. Özellikle 1500 mg/kg KM düzeyindeki GAA ilavesinin, rumen amonyak azotu konsantrasyonunu artırdığı ve ince bağırsağa ulaşan toplam indirgen şeker miktarını yükselttiği saptanmıştır. Bu artışa paralel olarak kuzularda kreatin düzeyinin ve glikoz kullanımının arttığı bildirilmiştir. Ayrıca en yüksek doz olan 1500 mg/kg KM GAA ile beslenen kuzularda ortalama günlük canlı ağırlık artışı 163,04 g olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular, yüksek doz GAA takviyesinin enerji metabolizması ve büyüme performansı üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Eckhardt et al. (2024) besi sığırları diyetlerine farklı dozlarda (1 ve 2 g /100 kg/ gün) GAA ilavesinin besi sığırlarında büyüme performansı, iskelet kası hücresel yanıtı ve karkas özellikleri üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında GAA ilavesinin besi sığırlarında karkas kalitesini etkilemediğini, iskelet kası hücresel yanıtında değişiklik tespit etmişlerdir. Ayrıca 146 gün sürdürülen bu çalışmada besinin sadece ilk 28.

gününde rasyonlarına 2g dozunda GAA ilave edilen besi sığırlarında ortalama günlük canlı ağırlık artışını 1,51 kg düzeyinde arttırdıklarını bildirmişlerdir. Sánchez-Villasana et al. (2024) 6 aylık yaştaki erkek sığır rasyonlarına GAA ilavesinin bu sığırlarda büyüme performansı ve kan biyokimyası profili üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında sığır rasyonlarına 1 g/kg⁻¹ GAA ilavesinin kuru madde alımını azalttığı, yemden yararlanma oranını arttırdığı, vücut ağırlığı ile ortalama günlük ağırlık artışı üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını, kan parametreleri üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. López-Aguirre, Hernández-Meléndez, Vázquez-Armijo, Peña-Avelino, and Alva-Pérez (2025) kuzu rasyonlarına GAA ve zilpaterol hidroklorür ilavesinin kuzularda büyüme performansı, karkas parametreleri ve kan biyokimyası üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında GAA ve zilpaterol hidroklorür ilavesinin kuzularda büyüme performansı ve karkas parametreleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını, sadece rasyonlarına GAA ilave edilen kuzularda daha yüksek serum glikoz ve kreatin seviyelerinin olduğunu bildirmişlerdir. Hazlewood et al. (2024) buzağı süt ikame yemlerine farklı dozlarda (0, 1 ve 2 g/gün) GAA ilavesinin buzağılarda performans üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında buzağı süt ikame yemlerine GAA ilavesinin buzağılarda canlı ağırlık artışını kontrol grubuna göre %13 düzeyinde arttırdığını bildirmişlerdir.

4.1.2.Yemden Yararlanma Oranları

C. Liu et al. (2021) Angus boğaları rasyonlarına GAA ve Betain ilavesinin büyüme performansı, besin sindirimi ve rumen fermantasyonu üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında GAA ve Betain ilavesinin angus boğalarında büyüme performansını ve besin sindirimini iyileştirdiğini, uçucu yağ asidi üretimini arttırdığını, GAA veya sadece betain ilavesi yapılan gruplarda yemden yararlanma oranı 0.13 kg /kg iken GAA +

betain ilavesi yapılan gruplarda ise bu oranı 0.14 kg/kg olarak bulduklarını bildirmişlerdir. Li et al. (2020) Angus boğaları rasyonlarına farklı dozlarda (0, 0,3, 0,6 ve 0,9 g/kg) GAA ilavesinin büyüme performansı, besin sindirimi, rumen fermantasyonu ve kan metabolitleri üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında GAA ilavesinin angus boğalarında büyüme performansını arttırdığını, rumen uçucu yağ asidi üretimi, mikrobiyal büyüme ve enzim aktivitesini olumlu etkilediğini, kan kreatin konsantrasyonunu arttırdığını, özellikle rasyonlara 0,6 g/kg GAA ilavesi yapılan gruplarda yemden yararlanma oranının 5,96 kg/kg olduğunu bildirmişlerdir. Ren et al. (2022) Dorper × İnce Kuyruklu Han melezi erkek kuzu rasyonlarına GAA ve betain ilavesinin büyüme performansı, besin sindirimi, enerji-azot metabolizması, mikrobiyel protein sentezi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında GAA veya betain ilave edilen rasyonlarla beslenen kuzularda büyüme performansını arttırdığını, enerji ve azot metabolizmasını iyileştirdiğini, yemden yararlanma oranları düzeyinin ise GAA veya betain ilave edilen gruplarda sırasıyla 0,20 ve 0,19 düzeyinde bulduklarını bildirmişlerdir. Yi et al. (2024) Angus sığırları rasyonlarına farklı dozlarda (0,8 ve 1,6 g/kg) GAA ilavesinin büyüme performansı, rumen fermantasyonu, kan indeksleri, besin sindirimi ve azot metabolizması üzerine etkilerinin araştırdıkları çalışmalarında GAA ilavesinin bu sığırlarda kreatin sentezini desteklediğini, besin sindirilebilirliği ile azot tutma oranını iyileştirdiğini, ortalama günlük canlı ağırlık artışını arttırdığını, yemden yararlanma oranını ise 0,10 düzeyinde bulduklarını bildirmişlerdir.

4.1.3. Karkas Gelişimi Üzerine Etkisi

J. H. Zhang et al. (2022) Tan kuzu rasyonlarına GAA ve rumen korumalı metiyonin ilavesinin kuzularda büyüme performansı ve et kalitesi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında kuzu rasyonlarına %0,08 GAA + %0,06 rumen

korumalı metiyonin ilavesinin bu kuzularda büyüme performansını ve et kalitesini iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Giraldi et al. (2024) kapalı alanda yetiştirilen sığır rasyonlarına GAA ilavesinin sığırlarda performans, rumen fermentasyonu, yağ asidi profili ve et kalitesi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında kapalı alanda yetiştirilen sığır rasyonlarına GAA ilavesinin rumende uçucu yağ asitleri üretim düzeyini arttırdığı, et kalitesini iyileştirdiği, serum kolesterol düzeyinde azalmaya, ette bazı doymamış yağ asitleri düzeyinde artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Zhang, Xue, Lang, Pei, and Liu (2025) simental boğa rasyonlarına rumen korumalı GAA ilavesinin büyüme performansı, kesim performansı ve et kalitesi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında simental boğa rasyonlarına GAA ilavesinin bu hayvanlarda büyüme performansını arttırdığını, kesim performansı ve et kalitesi üzerine olumlu etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir.

4.1.4. Süt Sığırları Üzerindeki Etkileri

Y. Liu et al. (2023) laktasyon döneminde olan süt sığırları rasyonlarına GAA ilavesinin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında laktasyon döneminde bulunan süt sığırları rasyonlarına GAA ilavesinin süt sığırlarında rumen fermentasyonu ile süt verimini iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Wolschick et al. (2025) laktasyonun erken dönemindeki Jersey ırkı ineklerin rasyonlarına GAA ilavesinin rumen fermentasyonu, süt verimi, süt bileşimi ve hayvan sağlığı üzerindeki etkilerini incelemiştir. Araştırma sonuçlarına göre GAA takviyesi, yem tüketimini ve süt üretimini artırmıştır. Ayrıca süt kuru madde oranının yükseldiği belirlenmiştir. Rumen parametreleri açısından değerlendirildiğinde, GAA ilavesinin rumen pH'sını düşürdüğü ve mikrobiyal aktiviteyi artırdığı tespit edilmiştir. Buna karşın, rumendeki uçucu yağ asidi profili üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca GAA'nın, ineklerde fizyolojik oksidatif stresin olumsuz etkilerini

hafifletebileceği ifade edilmiştir. J. Zhang, Y. Tang, et al. (2025) süt sığırları rasyonlarına rumen korumalı GAA ilavesinin performans, süt üretimi, süt yağı ve süt proteini üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında süt üretimi başta olmak üzere sütte yağ asidi sentezini ve sütte protein sentezini arttırdığını bildirmişlerdir.

5. DOZAJ, UYGULAMA VE GÜVENİLİRLİK

5.1. Önerilen Kullanım Düzeyleri

Ruminant diyetlerine GAA ilavesinin önerilen katılma düzeyi yeme 300-900 mg/kg kuru madde aralığında olması önerilmekte olup bu önerilen düzeyde GAA ilavesinin büyüyen ruminantlarda zooteknik performansı iyileştirmede en etkili dozaj olduğu bildirilmiştir (Additives et al., 2022).

5.2. Tür ve Fizyolojik Dönemlere Göre Dozajlar

5.2.1. Büyüme Döneminde Dozaj

Büyüme döneminde olan genç (süt/süt ikame maddesiyle beslenen) ruminant rasyonlarına GAA ilavesinin etkileri üzerine yeterince çalışma yapılmadığından dolayı yeterli düzeyde verinin elde edilmediği bildirilmektedir (Additives et al., 2022).

5.2.2. Üreme ağında Dozaj

Üreme ağındaki ruminant rasyonlarına GAA ilavesinin etkileri üzerine yeterince çalışma yapılmadığından dolayı yeterli verinin elde edilemediği bildirilmektedir (Additives et al., 2022).

5.3. Güvenilirlik ve Tolerans

GAA, hayvanların vücudunda doğal olarak bulunan fizyolojik bir moleküldür. Bu nedenle katkı maddesi olarak kullanıldığında, hedef hayvanların dışkısında normalde bulunmayan herhangi bir maddenin atılmasına neden olmaz

(Additives et al., 2022). Ruminantlara rumen içine verilen GAA düzeyinin yaklaşık %50 'si (günde 20 g'a kadar infüzyon) parçalanmakta olup diğer yarısı abomasuma ve daha sonra bağırsak sistemine ulaşarak plazma kreatininde ve türetilmiş metabolitlerde artışa neden olmaktadır (M Ardalán, Batista, Armendariz, & Titgemeyer, 2015; Speer et al., 2020).

5.4. Yasal Durum ve Mevzuat

EC 1831/2003 sayılı Yönetmelik, hayvan beslenmesinde kullanılacak yem katkı maddelerinin Avrupa Birliği tarafından onaylanmasına ilişkin kuralları düzenler. Yönetmeliğin 4(1) maddesine göre bir yem katkı maddesi veya yem katkı maddesinin yeni bir kullanım alanı için onay almak isteyen herkesin başvuru yapabileceği belirtilmesine rağmen başvuru sahibinin başvuru yapacağı yem katkı maddesinin bütün genel özelliklerini (tanımı, içeriği, kategorisi, fonksiyonel grubu gibi) araştırması, yem katkı maddesi eğer yemde kullanılacak ise bu katkı maddesi için geçerli olan analiz yöntemi, gıdalarda kalıntı oluşturabileceği düşünülen yem katkı maddeleri için analiz yöntemi, yem katkı maddesinin yemlere katılma düzeyi, yem katkı maddesinin uygulanabilir olması durumunda neden olabileceği olumsuzluklar, yem katkı maddesinin güvenilirliği, yem katkı maddesinin piyasaya sürülmesinin gerekçesini belirtmesi, yem katkı maddesi hangi hedef tür veya türlerde kullanılacaksa o hedef türler üzerine etkisi hakkında yapılan çalışmaların verilerini toplaması gerekmektedir. Avrupa Komisyonu, Alzchem Trostberg GmbH adlı kimya tesisinden GAA ürününün tüm hayvan türleri için yem katkı maddesi olarak kullanılması durumunda (besin katkı maddeleri kategorisi, fonksiyonel grup amino asitler, tuzları ve analogları) onaylanması için bir talep aldı. Daha sonrasında (EC) 1831/2003 sayılı Yönetmeliğin 7(1) Maddesi uyarınca komisyon başvuruyu 4(1) Maddesi (yem katkı maddesinin veya yem katkı maddesinin yeni kullanımının yetkilendirilmesi) kapsamında bir başvuru olarak

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesine (EFSA) ilettikten sonra başvuruya ilişkin ayrıntılar ve destekleyici belgeler, EFSA tarafından 28 Eylül 2020 tarihi itibarıyla geçerli kabul edilmiştir. EFSA tarafından 1831/2003 sayılı (EC) Yönetmeliğin 8. Maddesine göre başvuru sahibi tarafından sunulan bilgileri ve belgeleri doğruladıktan sonra, yem katkı maddesinin 5. Maddede belirtilen koşullara uygun olup olmadığını belirlemek için bir değerlendirme yapılmıştır. EFSA FEEDAP, ruminant hayvanlarda GAA kullanımını hakkında sınırlı düzeyde verinin olmasından dolayı EFSA FEEDAP'ın ruminant beslemede GAA kullanımıyla ilgili olarak tam bir karara varamadığı bildirilmektedir (Additives et al., 2022).

6. SONUÇ

Hayvan yetiştiriciliğinde istenen düzeyde performansın elde edilmesi üzerinde durulan en önemli konulardan biridir. Özellikle hayvanlarda daha hızlı bir büyümenin gerçekleşebilmesi için kreatin rezervlerinin yeterli düzeyde olması istenir. Hayvansal kökenli ürünler kreatin bakımından zengin olmasına rağmen, bazı ülkelerde bu ürünlerin hayvan beslenmesinde kullanımına izin verilmemektedir. Ayrıca yemlerin işlenmesi sırasında uygulanan ısı işlemler kreatin kaybına yol açabilmektedir. Bunun yanında, vücutta kreatinin idrar yoluyla atılması da belirli düzeyde kreatin kaybına neden olmaktadır. Tüm bu etkenler hayvanlarda kreatin düzeyinin azalmasına yol açabilmektedir. Bu durum hayvanlarda kreatin ihtiyacını doğurduğu için mutlaka dışardan kreatin ilavesini zorunlu hale getirmektedir. Kreatinin öncüsü olduğu bilinen GAA yem katkı maddesi olarak hayvan rasyonlarında kullanılmaya başlanılmıştır. Ruminant rasyonlarına GAA ilavesinin, kuzu ve buzağılarda büyüme performansı ile canlı ağırlık artışını desteklediği, rumen fermentasyonu ve antioksidan

kapasiteyi iyileştirdiği, rumen mikrobiyal popülasyonunu olumlu yönde etkilediği, bunun yanı sıra süt verimi ve süt bileşenlerini geliştirdiği bildirilmektedir. Ayrıca yem tüketimi, besin maddeleri sindirilebilirliği, serum biyokimyasal parametreleri ve et kalitesi üzerinde de olumlu etkiler oluşturduğu belirtilmektedir. Bu bulgular, GAA'nın ruminant beslemede potansiyel olarak etkili bir yem katkı maddesi olduğunu göstermektedir. Geçmişte yapılan çalışmalara bakıldığında GAA kreatin öncüsü olarak hayvansal kökenli ürünlerin yerine hayvan rasyonlarında kullanımının giderek yaygınlaşacağı, gelecekte yapılacak hayvan besleme denemelerinde GAA kullanımıyla ilgili çalışmaların giderek artacağı düşünölmektedir.

KAYNAKÇA

- Additives, E. P. o., Feed, P. o. S. u. i. A., Bampidis, V., Azimonti, G., Bastos, M. d. L., Christensen, H., . . . López Puente, S. (2022). Safety and efficacy of a feed additive consisting of guanidinoacetic acid for all animal species (Alzchem Trostberg GmbH). *EFSA Journal*, 20(5), e07269.
- Ardalan, M., Batista, E., Armendariz, C., & Titgemeyer, E. (2015). Guanidinoacetic acid as a precursor of creatine for cattle. *Kansas Agricultural Experiment Station Research Reports*, 1(8), 2.
- Ardalan, M., Batista, E. D., & Titgemeyer, E. C. (2020). Effect of post-ruminal guanidinoacetic acid supplementation on creatine synthesis and plasma homocysteine concentrations in cattle. *Journal of Animal Science*, 98(3), skaa072.
- Baker, D. H. (2009). Advances in protein–amino acid nutrition of poultry. *Amino acids*, 37(1), 29–41.
- Balsom, P. D., Söderlund, K., & Ekblom, B. (1994). Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. *Sports medicine*, 18(4), 268–280.
- Brosnan, J. T., da Silva, R. P., & Brosnan, M. E. (2011). The metabolic burden of creatine synthesis. *Amino acids*, 40(5), 1325–1331.
- Córdova-Noboa, H., Oviedo-Rondón, E., Sarsour, A., Barnes, J., Ferzola, P., Rademacher-Heilshorn, M., & Braun, U. (2018). Performance, meat quality, and pectoral myopathies of broilers fed either corn or sorghum based diets supplemented with guanidinoacetic acid. *Poultry Science*, 97(7), 2479–2493.
- Crim, M. C., Calloway, D., & Margen, S. (1975). Creatine metabolism in men: urinary creatine and creatinine

- excretions with creatine feeding. *The Journal of Nutrition*, 105(4), 428–438.
- Curt, M. J.-C., Voicu, P.-M., Fontaine, M., Dessein, A.-F., Porchet, N., Mention-Mulliez, K., . . . Vamecq, J. (2015). Creatine biosynthesis and transport in health and disease. *Biochimie*, 119, 146–165.
- Dinesh, O. C., Bertolo, R. F., & Brunton, J. A. (2018). Creatine supplementation to total parenteral nutrition improves creatine status and supports greater liver and kidney protein synthesis in neonatal piglets. *Pediatric Research*, 83(1), 135–141.
- Eckhardt, E. P., Kim, W., Jaborek, J., Garmyn, A. J., Kang, D., & Kim, J. (2024). Evaluation of guanidinoacetic acid supplementation on finishing beef steer growth performance, skeletal muscle cellular response, and carcass characteristics. *Journal of Animal Science*, 102, skae337.
- Elnesr, S. S., & Shehab-El-Deen, M. (2026). The Beneficial Effects of Guanidinoacetic Acid as a Functional Feed Additive: A Possible Approach for Poultry Production. *Veterinary Sciences*, 13(1), 46.
- Farshidfar, F., A Pinder, M., & B Myrie, S. (2017). Creatine supplementation and skeletal muscle metabolism for building muscle mass-review of the potential mechanisms of action. *Current Protein and Peptide Science*, 18(12), 1273–1287.
- Funahashi, M., KATO, H., SHIOSAKA, S., & NAKAGAWA, H. (1981). Formation of arginine and guanidinoacetic acid in the kidney in vivo. Their relations with the liver and their regulation. *The Journal of Biochemistry*, 89(5), 1347–1356.

- Geng, Q., Lin, W., Yang, L., Hu, X., & Qiu, X. (2025). Rumen-protected guanidinoacetic acid improves growth performance in beef cattle under chronic heat stress by reshaping gut microbiota and modulating serum metabolism. *Frontiers in Microbiology*, *16*, 1529596.
- Giraldi, G. C., Wolschick, G. J., Signor, M. H., Lago, R. V. P., de Souza Muniz, A. L., Draszevski, T. M. R., . . . da Silva, A. S. (2024). Effects of dietary guanidinoacetic acid on the performance, rumen fermentation, metabolism, and meat of confined steers. *Animals*, *14*(17), 2617.
- Greenwood, P. L. (2021). An overview of beef production from pasture and feedlot globally, as demand for beef and the need for sustainable practices increase. *Animal*, *15*, 100295.
- Hazlewood, K. J., Zumbaugh, C. A., Jones, C. K., Atkinson, E. M., Tingler, H. L., Inhuber, V. K., . . . Titgemeyer, E. C. (2024). Effect of guanidinoacetic acid supplementation on the performance of Calves Fed milk replacer. *Animals*, *14*(19), 2757.
- He, D., Gai, X., Yang, L., Li, J., Lai, W., Sun, X., & Zhang, L. (2018). Effects of guanidinoacetic acid on growth performance, creatine and energy metabolism, and carcass characteristics in growing-finishing pigs. *Journal of Animal Science*, *96*(8), 3264–3273.
- Humm, A., FRITSCH, E., MANN, K., GÖHL, M., & HUBER, R. (1997). Recombinant expression and isolation of human L-arginine: glycine amidinotransferase and identification of its active-site cysteine residue. *Biochemical Journal*, *322*(3), 771–776.
- Humm, A., Fritsche, E., Steinbacher, S., & Huber, R. (1997). Crystal structure and mechanism of human L-arginine:

glycine amidinotransferase: a mitochondrial enzyme involved in creatine biosynthesis. *The EMBO journal*, 16(12), 3373–3385.

- Ibrahim, D., El Sayed, R., Abdelfattah-Hassan, A., & Morshedy, A. (2019). Creatine or guanidinoacetic acid? Which is more effective at enhancing growth, tissue creatine stores, quality of meat, and genes controlling growth/myogenesis in Mulard ducks. *Journal of Applied Animal Research*, 47(1), 159–166.
- Jayaraman, B., La, K. V., La, H., Doan, V., Carpena, E. M., Rademacher, M., & Channarayapatna, G. (2018). Supplementation of guanidinoacetic acid to pig diets: effects on performance, carcass characteristics, and meat quality. *Journal of Animal Science*, 96(6), 2332–2341.
- Khajali, F., Lemme, A., & Rademacher-Heilshorn, M. (2020). Guanidinoacetic acid as a feed supplement for poultry. *World's Poultry Science Journal*, 76(2), 270–291.
- Li, S., Wang, C., Wu, Z., Liu, Q., Guo, G., Huo, W., . . . Pei, C. (2020). Effects of guanidinoacetic acid supplementation on growth performance, nutrient digestion, rumen fermentation and blood metabolites in Angus bulls. *Animal*, 14(12), 2535–2542.
- Li, W.-J., Jiang, Y.-W., Cui, Z.-Y., Wu, Q.-C., Zhang, F., Chen, H.-W., . . . Xiong, F.-L. (2023). Dietary guanidine acetic acid addition improved carcass quality with less back-fat thickness and remarkably increased meat protein deposition in rapid-growing lambs fed different forage types. *Foods*, 12(3), 641.
- Li, W., Cui, Z., Jiang, Y., Aisikaer, A., Wu, Q., Zhang, F., . . . Yang, H. (2023). Dietary guanidine acetic acid improves ruminal antioxidant capacity and alters rumen

fermentation and microflora in rapid-growing lambs. *Antioxidants*, 12(3), 772.

- Liu, C., Wang, C., Zhang, J., Liu, Q., Guo, G., Huo, W., . . . Zhang, Y. (2021). Guanidinoacetic acid and betaine supplementation have positive effects on growth performance, nutrient digestion and rumen fermentation in Angus bulls. *Animal Feed Science and Technology*, 276, 114923.
- Liu, Y., Zhang, J., Wang, C., Guo, G., Huo, W., Xia, C., . . . Liu, Q. (2023). Effects of guanidinoacetic acid supplementation on lactation performance, nutrient digestion and rumen fermentation in Holstein dairy cows. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 103(3), 1522–1529.
- López-Aguirre, D., Hernández-Meléndez, J., Vázquez-Armijo, J. F., Peña-Avelino, L. Y., & Alva-Pérez, J. (2025). Effect of Guanidinoacetic Acid and Zilpaterol Hydrochloride Feed Additions on Lambs' Productive Performance, Carcass Characteristics, and Blood Chemistry. *Animals*, 15(12), 1692.
- Magri, E., Baldoni, G., & Grazi, E. (1975). On the biosynthesis of creatine. Intramitochondrial localization of transaminase from rat kidney. *FEBS letters*, 55(1-2), 91–93.
- Muccini, A. M., Tran, N. T., de Guingand, D. L., Philip, M., Della Gatta, P. A., Galinsky, R., . . . Berry, M. J. (2021). Creatine metabolism in female reproduction, pregnancy and newborn health. *Nutrients*, 13(2), 490.
- Ostojic, S. M. (2017). Tackling guanidinoacetic acid for advanced cellular bioenergetics. *Nutrition*, 34, 55–57.

- Ostojic, S. M. (2021). Safety of dietary guanidinoacetic acid: a villain of a good guy? *Nutrients*, *14*(1), 75.
- Ostojic, S. M., & Forbes, S. C. (2022). Perspective: creatine, a conditionally essential nutrient: building the case. *Advances in Nutrition*, *13*(1), 34–37.
- Ostojic, S. M., & Jorga, J. (2023). Guanidinoacetic acid in human nutrition: Beyond creatine synthesis. *Food science & nutrition*, *11*(4), 1606–1611.
- Philip, M., Snow, R. J., Della Gatta, P. A., Bellofiore, N., & Ellery, S. J. (2020). Creatine metabolism in the uterus: potential implications for reproductive biology.
- Ren, G., Hao, X., Zhang, X., Liu, S., & Zhang, J. (2022). Effects of guanidinoacetic acid and betaine on growth performance, energy and nitrogen metabolism, and rumen microbial protein synthesis in lambs. *Animal Feed Science and Technology*, *292*, 115402.
- Ringel, J., Lemme, A., Knox, A., McNab, J., & Redshaw, M. (2007). Effects of graded levels of creatine and guanidinoacetic acid in vegetable-based diets on performance and biochemical parameters in muscle tissue.
- Sah, N., Stenhouse, C., Halloran, K. M., Moses, R. M., Seo, H., Burghardt, R. C., . . . Bazer, F. W. (2022). Creatine metabolism at the uterine–conceptus interface during early gestation in sheep. *Biology of reproduction*, *107*(6), 1528–1539.
- Sánchez-Villasana, J., López-Aguirre, D., Peña-Avelino, L. Y., Zapata-Campos, C. C., Alvarado-Ramírez, E. R., González, D. N. T., & Salem, A. Z. M. (2024). Influence of dietary supplementation of guanidinoacetic acid on growth performance and blood chemistry profile of

- growing steers. *Journal of Agriculture and Food Research*, 18, 101327.
- Speer, H. F., Pearl, K. A., & Titgemeyer, E. C. (2020). Relative bioavailability of guanidinoacetic acid delivered ruminally or abomasally to cattle. *Journal of Animal Science*, 98(9), skaa282.
- Stead, L. M., Brosnan, J. T., Brosnan, M. E., Vance, D. E., & Jacobs, R. L. (2006). Is it time to reevaluate methyl balance in humans? *The American journal of clinical nutrition*, 83(1), 5–10.
- Tormanen, C. D. (1990). Comparison of the properties of purified mitochondrial and cytosolic rat kidney transaminase. *The International Journal of Biochemistry*, 22(11), 1243–1250.
- Tossenberger, J., Rademacher, M., Németh, K., Halas, V., & Lemme, A. (2016). Digestibility and metabolism of dietary guanidino acetic acid fed to broilers. *Poultry Science*, 95(9), 2058–2067.
- Wallimann, T., Tokarska-Schlattner, M., & Schlattner, U. (2011). The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino acids*, 40(5), 1271–1296.
- Wolschick, G. J., Wolschick, P. T., Souza, A. L. M., Signor, M. H., Lago, R. V., Breancini, M., . . . Klein, B. (2025). Effects of Adding Guanidinoacetic Acid to the Diet of Jersey Cows on Ruminal Fermentation, Milk Efficiency, Milk Quality and Animal Health. *Fermentation*, 11(2), 85.
- Wyss, M., & Kaddurah-Daouk, R. (2000). Creatine and creatinine metabolism. *Physiological reviews*, 80(3), 1107–1213.
- Yi, S., Hu, S., Wang, J., Abudukelimu, A., Wang, Y., Li, X., . . . Zhou, Z. (2024). Effect of guanidinoacetic acid supplementation on growth performance, rumen

- fermentation, blood indices, nutrient digestion, and nitrogen metabolism in angus steers. *Animals*, 14(3), 401.
- Zhang, J., Tang, Y., Xue, C., Lang, J., Huo, W., Pei, C., & Liu, Q. (2025). Influences of dietary guanidinoacetic acid supplementation on performance and proteins involved in milk fat and protein synthesis in dairy cows. *Animal Nutrition*.
- Zhang, J., Xue, C., Lang, J., Pei, C., & Liu, Q. (2025). Effect of rumen-protected guanidinoacetic acid provision as a dietary supplement on the growth, slaughter performance, and meat quality in Simmental bulls. *Meat Science*, 228, 109889.
- Zhang, J. H., Li, H. H., Zhang, G. J., Zhang, Y. H., Liu, B., Huang, S., . . . Zhong, R. Z. (2022). Supplementation of guanidinoacetic acid and rumen-protected methionine increased growth performance and meat quality of Tan lambs. *Animal Bioscience*, 35(10), 1556.
- Zhang, S., Yimamu, M., Ma, C., Pan, J., Wang, C., Cai, W., & Yang, K. (2025). Dietary guanidinoacetic acid supplementation improves rumen metabolism, duodenal nutrient flux, and growth performance in lambs. *Frontiers in Veterinary Science*, 12, 1528861.
- Zhang, S., Zang, C., Pan, J., Ma, C., Wang, C., Li, X., . . . Yang, K. (2022). Effects of dietary guanidinoacetic acid on growth performance, guanidinoacetic acid absorption and creatine metabolism of lambs. *PLoS One*, 17(3), e0264864.

PİLONİDAL SİNÜS HASTALIĞI: GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Ramazan Serdar ARSLAN¹

1. GİRİŞ

Pilonidal sinüs hastalığı (PSH), sakrokoksigeal bölgede intergluteal yarıktaki deri ve deri altı dokuyu etkileyen kronik inflamatuvar bir sürece karşılık gelmektedir. İlk kez 1833 yılında Mayo tarafından kıl içeren bir sinüs olarak tanımlanan bu hastalık, 1880 yılında Hodges tarafından “pilonidal” (Latince pilus: kıl, nidus: yuva) terimi ile adlandırılmıştır (Hodges, 1880). İkinci Dünya Savaşı sırasında yaklaşık 80.000 Amerikan askerinin bu hastalık nedeniyle hastaneye yatırılması, hastalığın “Jeep hastalığı” olarak da anılmasına yol açmıştır (Sondena, Nesvik, Andersen ve Søreide, 1995).

Günümüzde pilonidal sinüs hastalığı, genel cerrahi pratikte sıklıkla karşılaşılan, özellikle genç erişkinlerde önemli morbidite yaratan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir patoloji olarak önemini korumaktadır. Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri’nde yılda yaklaşık 70.000 hastanın bu hastalık nedeniyle tedavi edildiği tahmin edilmektedir (Johnson ve diğ., 2019). Hastalığın tedavisinde çok sayıda cerrahi ve cerrahi dışı yöntem tanımlanmış olmasına rağmen, henüz evrensel olarak kabul görmüş standart bir tedavi protokolü oluşturulamamıştır. Bu durum, hastalığın yüksek nüks oranları ve uzun iyileşme süreci ile ilişkilendirilmektedir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-3139-9531.

Bu bölümde, pilonidal sinüs hastalığının epidemiyolojisi, etyopatogenezi, klinik bulguları, tanı yöntemleri ile güncel konservatif, minimal invaziv ve cerrahi tedavi yaklaşımları kanıta dayalı literatür verileri ışığında değerlendirilmektedir.

2. EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Pilonidal sinüs hastalığının insidansı 100.000'de yaklaşık 26 olarak bildirilmektedir (Soendenaa ve diğ., 1995). Hastalık belirgin bir erkek baskınlığı göstermekte olup erkek/kadın oranı 3-4:1 olarak rapor edilmektedir. En sık geç adolesan dönem ve erken yetişkinlik döneminde (15-30 yaş arası) görülmekte, 25 yaşından sonra insidansı azalmakta ve 45 yaşından sonra nadiren karşılaşılmaktadır (Humphries ve Duncan, 2010). Çocukluk çağında hastalığın nüks oranının belirgin şekilde yüksek olduğu ve 5 yıllık nüks oranının %45,1'e ulaştığı bildirilmiştir; bu oran erişkinlerde %8,7-11,5 düzeyindedir (Doll ve diğ., 2018).

Hastalığın gelişimine katkıda bulunan başlıca risk faktörleri; aşırı kıllanma (hirsutizm), obezite, uzun süreli oturma, derin intergluteal yarı, ailede pilonidal sinüs öyküsü, sedanter yaşam tarzı ve lokal travma olarak sıralanmaktadır (Karydakis, 1992). İlginç biçimde, kişisel hijyenin hastalığın gelişiminde anlamlı bir rol oynamadığı gösterilmiştir (Emral, Gülen ve Ege, 2025). Sigara kullanımı ve kilo fazlalığı ise cerrahiden sonra yara iyileşmesini olumsuz etkileyen ve nüks riskini artıran değiştirilebilir faktörler olarak tanımlanmaktadır (Darnis ve diğ., 2025).

3. ETYOPATOGENEZ

Pilonidal sinüs hastalığının etyolojisi tarihsel olarak tartışmalı olmakla birlikte, günümüzde edinilmiş (akiz) kökenli

olduğu görüşü geniş kabul görmektedir. Konjenital ve edinilmiş olmak üzere iki temel teori ileri sürülmüştür.

3.1. Konjenital Teori

Konjenital teori, pilonidal sinüsün embriyolojik dönemden kalan artik epitelyal dokulardan veya doğumda mevcut olan deri çöküntülerinden kaynaklandığını öne sürmektedir. Bu kapsam da sakrokoksigeal bölgedeki sakral kanal kistik kalıntıları, merkezi dikiş gelişimsel deformitesi ve bez dejenerasyon kalıntıları gibi alt teoriler bulunmaktadır. Ancak konjenital traktın kıl içermemesi ve küboidal epitel ile döşeli olması gibi patolojik bulgular, bu teorinin geçerliliğini zayıflatmaktadır. Günümüzde konjenital kökenli olguların tüm vakaların %10'undan azını oluşturduğu değerlendirilmektedir (Bascom, 1980).

3.2. Edinilmiş (Akiz) Teori

Edinilmiş teori, hastalığın intergluteal yarıktaki serbest kılların deri altı dokuya penetrasyonu sonucu oluşan yabancı cisim granümatöz reaksiyona bağlı olarak geliştiğini savunmaktadır. Bu teori, İkinci Dünya Savaşı sonrasında Patey ve Scarff (1946) tarafından güçlü biçimde desteklenmiştir. Karydakıs (1992), 35 yıllık çalışmaları sonucunda hastalığın edinilmiş olduğunu bildirmiş ve $PD = H \times F \times V^2$ formülünü önermiştir. Bu formülde H serbest kılı, F içe doğru çekme kuvvetini ve V hasarlı deriyi temsil etmektedir.

Bascom (1980) ise glüteal bölgenin hareketleri sırasında oluşan vaküm etkisinin, özellikle minör folikülit varlığında, kılların pitlere girmesine neden olduğunu ileri sürmüştür. Güncel literatür, kesilmiş kılların kırık veya çatal uçlu kıllara göre daha fazla risk taşıdığını, sert kılların yumuşak kıllara göre penetrasyona daha yatkın olduğunu ve kök ucu ile giren kılların pul yapısı nedeniyle daha hızlı ve derin penetre olduğunu ortaya koymaktadır (Doll ve diğ., 2018).

Hastalığın patogenezi özetle şu basamaklarla açıklanabilir: (a) intergluteal yarıktaki dökülen veya kırılan kılların birikmesi, (b) mekanik sürtünme ve vaküm etkisi ile kılların deriye veya dilate foliküllere penetrasyonu, (c) yabancı cisim reaksiyonu ve granülasyon dokusu oluşumu, (d) sinüs traktlarının gelişimi ve sekonder enfeksiyon.

4. KLİNİK BULGULAR VE TANI

4.1. Klinik Prezantasyon

Pilonidal sinüs hastalığı, asemptomatik formdan akut apseli forma kadar geniş bir klinik yelpazede kendini gösterebilir. Hastalık genel olarak üç klinik formda değerlendirilmektedir:

Akut pilonidal apse: Sakrokoksigeal bölgede ani başlayan ağrı, şişlik, eritem ve flüktüasyon ile karakterizedir. Hastalar genellikle oturma güçlüğü ve ısı artışı ile başvurur. İnsizyon ve drenaj acil tedavi gerektirir.

Kronik pilonidal sinüs: Sürekli veya aralıklı pürülan veya seropürülan akıntı ile seyreden, intergluteal yarıktaki bir veya daha fazla sinüs ağzının bulunduğu tablodur. Orta hat pit(ler) hastalığın en tipik bulgusudur.

Nüks hastalık: Daha önce tedavi edilmiş olgularda semptomların tekrar ortaya çıkması olarak tanımlanır. Cerrahiden sonra altı ay içinde yaranın iyileşmemesi durumunda nüksün değerlendirilmesi önerilmektedir (Darnis ve diğ., 2025).

4.2. Tanı Yöntemleri

Pilonidal sinüs hastalığının tanısı öncelikli olarak klinik değerlendirmeye dayanmaktadır. Fizik muayenede intergluteal yarıktaki orta hatta bir veya daha fazla pit (primer ağız), lateral bölgelerde sekonder ağızlar ve çevre dokuda endurasyonun saptanması tanıyı büyük ölçüde koydurur. Ayırıcı tanıda

hidradenitis süpprétiva, enfekte deri furönkülü, Crohn hastalığı ve perianal fistül düşünölmelidir (Johnson ve diğ., 2019).

Rutin görüntöleme genellikle gerekmemekle birlikte, kompleks veya nöks olgularda sinüs traktlarının uzantısını ve ek patolojileri değerlendirmek amacıyla yüzeysel ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntöleme (MRG) kullanılabilir. Metilen mavisi enjeksiyonu intraoperatif olarak sinüs traktlarının haritalanmasında yaygın olarak tercih edilmektedir.

5. TEDAVİ

Pilonidal sinüs hastalığının tedavisinde ideal yöntem; düşük nöks oranı, kısa iyileşme süresi, minimal postoperatif ağrı, erken işe dönüş ve kabul edilebilir kozmetik sonuç sağlamalıdır. Amerikan Kolon ve Rektüm Cerrahları Derneği (ASCRS) 2019 kılavuzunda, tedavi seçiminin cerrah deneyimi ve hasta tercihine göre bireyselleştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Johnson ve diğ., 2019). Darnis ve arkadaşları (2025), hasta hazırlığının (sigara bırakma, obezite yönetimi, acil yerine elektif cerrahi) sonuçları iyileştirdiğini bildirmiştir.

5.1. Akut Pilonidal Apsenin Tedavisi

Apse varlığında birincil tedavi insizyon ve drenajdır. ASCRS kılavuzu, akut apsenin primer veya nöks olmasına bakılmaksızın insizyon ve drenaj ile tedavi edilmesini önermektedir. İnsizyon tercihen orta hat dışında (off-midline) yapılmalı ve yaranın sekonder iyileşmeye bırakılması tercih edilmelidir. Apse drenajı sonrasında definitif cerrahi planlanması için akut inflamasyonun gerçilemesi beklenmelidir (Johnson ve diğ., 2019).

5.2. Konservatif ve Medikal Tedavi Yaklaşımları

Kıl temizliği ve epilasyon: ASCRS, apse yokluğunda primer veya adjuvan tedavi olarak tıraşlama veya lazer

epilasyonun intergluteal yarık ve çevresindeki kılların temizlenmesi için kullanılabileceğini önermektedir. 2024 yılında JAMA Surgery’de yayımlanan randomize kontrollü bir çalışma, lazer epilasyonun standart bakıma eklenmesinin adolesan ve genç erişkinlerde nüks oranını azalttığını göstermiştir.

Fenol uygulaması: Kristalize veya sıvı fenolün sinüs traktlarına uygulanması, hızlı ve kalıcı iyileşme sağlayabilen minimal invaziv bir tedavi yöntemidir. ASCRS 2019 kılavuzunda fenol uygulaması kanıt düzeyi 1B olarak değerlendirilmiştir. Emral ve arkadaşları (2025), kristalize fenol uygulamasının lazer ablasyona kıyasla tedavi başarısı, nüks oranları ve normal yaşama dönüş açısından etkinliğini değerlendirmiştir. Kristalize fenolün avantajları arasında kolay uygulama, düşük maliyet ve ofis ortamında uygulanabilirliği sayılabilir.

Fibrin yapıştırıcı: Apse bulunmayan kronik pilonidal hastalıkta primer veya adjuvan tedavi olarak fibrin yapıştırıcı uygulamasının etkili olabileceği bildirilmektedir (Johnson ve diğ., 2019).

5.3. Minimal İnvaziv Cerrahi Yöntemler

Son yıllarda pilonidal sinüs hastalığının tedavisinde minimal invaziv yöntemlere olan ilgi belirgin şekilde artmıştır. Bu yöntemler, yabancı cisimlerin çıkarılması ve granülasyon dokusunun tahrip edilmesi prensibine dayanmakta olup postoperatif ağrıyı, uzamış inaktiviteyi ve bakım sürelerini sınırlandırmaktadır (Darnis ve diğ., 2025).

5.3.1. Endoskopik Pilonidal Sinüs Tedavisi (EPSiT)

EPSiT, ilk kez Meinero ve arkadaşları tarafından tanımlanan bir yöntem olup, fistüloskop yardımıyla sinüs traktasının doğrudan görüntülenmesi, yabancı cisimlerin çıkarılması ve granülasyon dokusunun ablasyonunu içermektedir. Sistemik derleme verilerine göre EPSiT, primer pilonidal sinüs

hastalığında kabul edilebilir başarı oranları ile erken işe dönüş ve düşük komplikasyon avantajları sunmaktadır (Tien, Athem ve Arulampalam, 2018).

5.3.2. Lazer Ablasyon

Sinüs Lazer Ablasyonu (SiLaC) olarak da bilinen bu yöntemde, radyal emisyonlu lazer fiber sinüs traktasına ilerletilerek traktasın termal yıkımı sağlanmaktadır. Genellikle 1470 nm diyot lazer kullanılmaktadır. Lazer ablasyonun konvansiyonel cerrahiye kıyasla daha hızlı iyileşme, daha az postoperatif ağrı, daha kısa hastanede kalış süresi ve üstün kozmetik sonuçlar sağladığı bildirilmektedir. Nüks oranları sinüs lay-open ve flep tekniklerine benzer bulunmuştur (Emral ve diğ., 2025). Ouali (2025), SiLaC ve EPSiT'in kombine uygulanmasının umut verici sonuçlar sunduğunu rapor etmiştir.

5.3.3. Video Yardımlı Pilonidal Sinüs Ablasyonu (VAAPS)

VAAPS, endoskopik bir teknik olup sinüs traktlarının video eşliğinde görüntülenmesi ve ablasyonunu sağlamaktadır. EPSiT ve SiLaC ile benzer prensiplere dayanan bu yöntem, minimal doku hasarı ve iyi kozmetik sonuçları ile öne çıkmaktadır.

5.4. Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Kronik pilonidal sinüs hastalığında cerrahi eksizyon standart tedavi yaklaşımı olma özelliğini korumaktadır. ASCRS 2019 kılavuzu, cerrah ve hasta tercihinine dayanan tedavi seçeneklerinin şunları içerdiğini belirtmektedir: (a) eksizyon ve primer onarım, tercihen orta hat dışı kapama ile; (b) eksizyon ve sekonder iyileşme; (c) eksizyon ve marsüpiyalizasyon (Johnson ve diğ., 2019).

5.4.1. Orta Hat Kapama

Eksizyon sonrası orta hat primer kapama tekniği tarihsel olarak en yaygın kullanılan yöntem olmuştur. Ancak yüksek nüks oranları (%10-30) nedeniyle günümüzde orta hat dışı kapama tekniklerinin üstünlüğü kabul edilmektedir. 2024 Cochrane sistematik derlemesi, orta hat dışı kapama tekniklerinin orta hat kapamaya göre daha düşük nüks oranları ve daha az yara komplikasyonu ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır (Cai ve diğ., 2024).

5.4.2. Karydakıs Flep Tekniği

Karydakıs flebi, asimetrik eliptik eksizyon sonrası orta hat dışına doğru ilerletilen bir flep ile defektin kapatılmasına dayanan bir tekniktir. Karydakıs'in orijinal serisinde 7.471 hastada yara komplikasyon oranı %8 ve nüks oranı %2 olarak bildirilmiştir. Bu teknik, natal yarığın düzleştirilmesi ve insizyon hattının orta hattan uzaklaştırılması prensiplerine dayanmaktadır (Karydakıs, 1992). Uzun dönem takip verilerinde 10 yıllık nüks oranı %2,7 olarak rapor edilmiştir (Doll ve diğ., 2018).

5.4.3. Limberg (Romboid) Flep Tekniği

Limberg flebi, romboid eksizyon sonrası bitkişik bölgeden transpozisyon flebi ile defektin kapatılmasını içermektedir. Bildirilen nüks oranı yaklaşık %5 düzeyindedir. Bir meta-analizde Limberg flebinin Karydakıs ve Bascom tekniklerine kıyasla nüks riskini azalttığı gösterilmiştir (RR: 0,52; %95 GA: 0,29-0,93; p=0,03). Ancak alt grup analizlerinde bu üstünlük istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır (Ray ve diğ., 2020). Aę meta-analizinde ise modifiye Limberg flebi ve orta hat dışı kapamanın en düşük nüks oranları ile ilişkilendiği saptanmıştır (Bi ve diğ., 2020).

5.4.4. Bascom Cleft Lift Tekniği

Bascom cleft lift yöntemi, glüteal yarığın sıkıştırılması ve asimetrik cilt eksizyonu ile kapamanın sağlanması prensibine dayanmaktadır. Özellikle nüks ve kompleks olgularda tercih edilen bu teknik, natal yarığın anatomisini değiştirerek hastalığın tekrarlama potansiyelini azaltmayı hedeflemektedir.

5.4.5. Eksizyon ve Sekonder İyileşme

Pilonidal sinüsün eksizyonu sonrasında yaranın açık bırakılarak sekonder iyileşmeye terk edilmesi, özellikle nüks hastalık ve enfekte olgularda uygulanan bir yaklaşımdır. Bu yöntemin avantajları düşük nüks oranı ve teknik basitliğidir; ancak uzun iyileşme süresi ve yoğun yara bakımı gerektirmesi başlıca dezavantajlarıdır. Marsüpiyalizasyon, eksizyon kavitesinin kenarlarının dibe dikilerek yara yüzeyinin küçültülmesini sağlayan ve iyileşme süresini kısaltabilen bir modifikasyondur (Johnson ve diğ., 2019).

5.5. Nüks Hastalığın Yönetimi

Nüks pilonidal sinüs hastalığı, tedavinin en zorluk çıkarıcı boyutunu oluşturmaktadır. Eksizyonel cerrahi sonrası nüks oranı %10-30 arasında bildirilmekte olup, cerrahi sonrası altı ay içinde yara iyileşmemesi durumunda nüks düşünülmelidir (Darnis ve diğ., 2025). Nüks hastalığın yönetiminde akut apse varlığı ile kronik hastalık ayrımı yapılmalı, cerrahın deneyimi ve uzmanlık alanı dikkate alınmalıdır (Johnson ve diğ., 2019).

Nüks olgularda flep bazlı rekonstrüksiyon teknikleri (Limberg, Karydakis, Bascom cleft lift) ön plana çıkmaktadır. Lazer epilasyonun cerrahiye adjuvan olarak eklenmesinin nüks oranını azalttığına dair artan kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca trombositten zengin plazma (PRP) uygulamasının yara iyileşmesini hızlandırabileceğini gösteren meta-analiz verileri

mevcuttur; ancak kesin önerilerde bulunmak için daha güçlü kanıt düzeyine ihtiyaç vardır (Darnis ve diğ., 2025).

5.6. Antibiyotik Kullanımı

Pilonidal sinüs cerrahisinde profilaktik intravenöz ve/veya topikal antibiyotik tedavisinin değerinin belirsiz olduğu belirtilmekte, vakayla spesifik bireysel değerlendirme önerilmektedir. Enfekte olgularda kültür antibiyograma yönelik tedavi uygulanmalıdır. Güncel kanıtlar, rutin profilaktik antibiyotik kullanımının net bir yarar sağladığını desteklememektedir (Johnson ve diğ., 2019).

6. SONUÇ

Pilonidal sinüs hastalığı, genç erişkin popülasyonunda önemli morbidite yaratan ve genel cerrahi pratiğinde sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Hastalığın edinilmiş kökenli olduğu günümüzde geniş kabul görmekte olup, serbest kılların intergluteal yarıktaki penetrasyonu sonucu oluşan yabancı cisim granülomu temel patogenez olarak değerlendirilmektedir. Klinik tanı genellikle fizik muayene ile konulabilmekte olup, ileri görüntüleme yöntemleri kompleks ve nüks olgularda gerekli olabilmektedir.

Tedavide çok sayıda yöntem tanımlanmış olmasına rağmen, evrensel olarak kabul görmüş standart bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Minimal invaziv yöntemler (fenol uygulaması, lazer ablasyon, EPSiT) düşük morbidite ve hızlı iyileşme avantajları sunmakta olup, özellikle primer ve sınırlı hastalıkta umut verici sonuçlar göstermektedir. Cerrahi eksizyon gereken olgularda orta hat dışı kapama tekniklerinin (Karydakıs, Limberg, Bascom cleft lift) orta hat kapamaya üstünlüğü güncel meta-analiz verileri ile desteklenmektedir. Nüks hastalık

yönetiminde flep tekniklerinin yanı sıra lazer epilasyonun adjuvan olarak kullanımı nüks oranını azaltabilmektedir.

Sonuç olarak tedavi yaklaşımı, hastalığın evresi, primer veya nüks olması, hastanın bireysel özellikleri ve cerrahın deneyimi dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. İdeal tedavi stratejisinin belirlenmesi için iyi tasarlanmış, uzun dönem takipli, çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

KAYNAKÇA

- Bascom, J. (1980). Pilonidal disease: Origin from follicles of hairs and results of follicle removal as treatment. *Surgery*, 87(5), 567–572.
- Bi, S., Sun, K., Chen, S. ve Gu, J. (2020). Surgical procedures in the pilonidal sinus disease: A systematic review and network meta-analysis. *Scientific Reports*, 10, 13720. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70641-7>
- Cai, Z., Zhao, Z., Ma, Q., Shen, C., Jiang, Z., Liu, C., Liu, C. ve Zhang, B. (2024). Midline and off-midline wound closure methods after surgical treatment for pilonidal sinus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(1), CD015213.
- Darnis, B., Tedeschi, L., Blanchet, M. C., Frering, V., Crozet, J., Gignoux, B. ve Duchamp, C. (2025). Management of pilonidal sinus and recurrences in 2025. *Journal of Visceral Surgery*, 162(2), 117–127. <https://doi.org/10.1016/j.jvisc Surg.2024.12.005>
- Doll, D., Matevossian, E., Luedi, M. M., Schneider, R., van der Zypen, D. ve Aigner, F. (2018). Common surgical procedures in pilonidal sinus disease: A meta-analysis, merged data analysis, and comprehensive study on recurrence. *Scientific Reports*, 8, 3058.
- Emral, A. C., Gülen, M. ve Ege, B. (2025). Evaluating efficacy and outcomes: Comparison of laser treatment and crystallized phenol in pilonidal sinus disease. *Frontiers in Surgery*, 11, 1494382. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2024.1494382>
- Gavriilidis, P. ve Bota, E. (2019). Limberg flap versus Karydakias flap for treating pilonidal sinus disease: A systematic

- review and meta-analysis. *Canadian Journal of Surgery*, 62(2), 131–138.
- Hodges, R. M. (1880). Pilonidal sinus. *The Boston Medical and Surgical Journal*, 103(20), 485–486.
- Humphries, A. E. ve Duncan, J. E. (2010). Evaluation and management of pilonidal disease. *Surgical Clinics of North America*, 90(1), 113–124.
- Johnson, E. K., Vogel, J. D., Cowan, M. L., Feingold, D. L. ve Steele, S. R. (2019). The American Society of Colon and Rectal Surgeons' clinical practice guidelines for the management of pilonidal disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 62(2), 146–157.
- Karydakis, G. E. (1992). Easy and successful treatment of pilonidal sinus after explanation of its causative process. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 62(5), 385–389.
- Ouali, M. (2025). SiLaC® with EPSiT®: Early outcomes of laser-endoscopic therapy for pilonidal sinus. *Frontiers in Surgery*, 12, 1587467. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2025.1587467>
- Patey, D. H. ve Scarff, R. W. (1946). Pathology of postanal pilonidal sinus; its bearing on treatment. *The Lancet*, 248(6431), 484–486.
- Ray, K., Kumar, P., Pandey, U. ve Chandra, P. (2020). Limberg flap for the management of pilonidal sinus reduces disease recurrence compared to Karydakis and Bascom procedure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Indian Journal of Surgery*, 83, 882–893.
- Sondenaa, K., Nesvik, I., Andersen, E. ve Søreide, J. A. (1995). Recurrent pilonidal sinus after excision with closed or

open treatment: Final result of a randomized trial. *European Journal of Surgery*, 161(5), 351–354.

Tam, A., Steen, C. J., Chua, J. ve Yap, R. J. (2024). Pilonidal sinus: An overview of historical and current management modalities. *Updates in Surgery*, 76(3), 803–810.

Tien, T., Athem, R. ve Arulampalam, T. (2018). Outcomes of endoscopic pilonidal sinus treatment (EPSiT): A systematic review. *Techniques in Coloproctology*, 22(5), 325–331.

TİNNİTUS VE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR

Emine Ayça ÖDEMİŞLİOĞLU AYDIN¹

1. GİRİŞ

Tinnitus (kulak çınlaması), dış akustik bir uyarın olmaksızın bireyin kulaklarında veya başında ses algılaması olarak tanımlanmaktadır. Dünya nüfusunun yaklaşık %15'ini etkilediği bildirilen tinnitus, yalnızca işitsel bir semptom olarak değil, bireyin yaşam kalitesini etkileyen çok boyutlu bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (Biswas & Hall, 2020). Araştırmalar, tinnitusun sıklıkla depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, işitsel algı güçlükleri, genel ve ruhsal sağlıkta bozulma, dikkat ve konsantrasyon sorunları ile birlikte görüldüğünü göstermektedir (Conrad et al., 2015).

Geleneksel olarak tinnitusun periferik işitsel sistem kaynaklı olduğu düşünülse de güncel nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik çalışmalar, tinnitusun oluşumu ve sürdürülmesinde yalnızca işitsel yolların değil, dikkat, bellek, duyu düzenleme ve bilişsel kontrol süreçlerinde rol oynayan santral ve işitsel olmayan beyin ağlarının da etkili olduğunu ortaya koymuştur (Araneda et al., 2015). Bu bulgular, tinnitusun bilişsel işlevlerle olan ilişkisini anlamının hem patofizyolojik mekanizmaların açıklanması hem de yeni rehabilitasyon yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından önemli olduğunu göstermektedir.

Bu bölümde tinnitusla ilişkili beyin ağları, bu ağlarda meydana gelen yapısal ve işlevsel değişiklikler ile tinnitusun

¹ Arş. Gör. Dr., İzmir Bakırçay Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Bölümü, ORCID: 0000-0002-6381-0508.

dikkat, bellek ve diğer bilişsel işlevlerle olan ilişkisi güncel literatür ışığında ele alınacaktır.

2. TİNNİTUS İLE İLİŞKİLİ BEYİN AĞLARI

Tinnitus temel olarak subjektif ve objektif olarak ikiye ayrılmaktadır. Subjektif tinnitus, periferik ve santral nöral mekanizmaların karmaşık etkileşimi sonucunda ortaya çıkar. Gürültü maruziyeti, ototoksik ajanlar veya yaşlanma nedeniyle koklear yapılarda meydana gelen hasar, sıklıkla işitsel deafferentasyona (işitsel girdi kaybına) ve bunun sonucunda santral işitsel sistemde maladaptif plastisiteye yol açar. Bu değişiklikler; spontan nöral ateşleme hızlarında artış, anormal nöral senkronizasyon ve işitsel kortekste tonotopik yeniden organizasyona neden olabilir. Bu nörofizyolojik değişimler, beyin ses olarak yanlış yorumladığı kalıcı bir nöral gürültünün oluşmasına katkıda bulunur (Elgoyhen, Langguth, De Ridder, & Vanneste, 2015; Sedley, Friston, Gander, Kumar, & Griffiths, 2016). Objektif tinnitus ise, kas kasılmaları veya kan akışı gibi vücutta bulunan bir ses kaynağı tarafından üretilen seslerin işitilmesi ile oluşur. Objektif tinnitus, kesin kaynak belirlenemese bile algısal özelliklerin içsel bir ses kaynağına işaret ettiği tüm durumları kapsamaktadır .

Tinnitusun altında yatan mekanizma tam olarak açık değildir; ancak yürütülen son çalışmalar tinnitusun hem periferik hem de santral mekanizmaları içerdiğini göstermektedir (Laureano et al., 2014). Bu durum yalnızca işitsel sistemi değil, aynı zamanda işitsel olmayan beyin bölgelerinin de tinnitus patogeneğinde rol aldığını göstermektedir. Beynin çeşitli bölgelerinin tinnitus sürecine dahil olduğu ve bunun hem işitsel beyin alanlarında hem de prefrontal korteks, parietal korteks ve limbik sistem gibi işitsel olmayan beyin bölgelerinde yapısal ve

fonksiyonel değişikliklere yol açabileceği bildirilmektedir (Husain & Schmidt, 2014).

Tinnitusun altında yatan nöral mekanizmaların araştırıldığı beyin görüntüleme çalışmalarında tinnitus hastalarında beyin çeşitli düzeylerinde anormal yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olduğu gösterilmektedir. Bunun yanında tinnitus hastalarında nöronal uyarılabilirlikte değişiklikler; dorsal koklear çekirdek (DCN), ventral koklear çekirdek (VCN), inferior kolikulus (IC), medial genikulat cisim (MGB), işitsel korteksin çekirdek (core) ve belt bölgeleri ile birlikte çeşitli işitsel olmayan beyin bölgelerinde de bildirilmektedir (Husain & Schmidt, 2014).

Tinnitusla ilişkili başlıca işitsel olmayan ağlar; posterior ve anterior (dorsal ve subgenual) singulat korteks, dorsolateral prefrontal korteks (dlPFC), amigdala, insula, suplementer motor alan, orbitofrontal korteks (inferior frontal girus dahil), hipokampus, parahipokampus ve prekuneus bölgeleridir (Langguth, Kreuzer, Kleinjung, & De Ridder, 2013).

Diğer değişiklikler arasında ventromedial prefrontal kortekste (vmPFC) gri madde kaybı ve nucleus accumbens (NAc) hiperaktivitesi de yer almaktadır (Rauschecker, May, Maudoux, & Ploner, 2015). Ayrıca tinnitusta, işitsel ve işitsel olmayan jeneratörler arasındaki bağlantılarda değişiklikler de bildirilmiştir (Schlee, Weisz, Bertrand, Hartmann, & Elbert, 2008).

Leaver ve arkadaşları, kronik tinnitus hastalarında yaş ve işitme kaybı açısından eşleştirilmiş kontrollere kıyasla ventromedial prefrontal kortekste (vmPFC) gri madde azalması olduğunu göstermiştir (Leaver et al., 2012). Lee ve arkadaşları, tinnitus hastalarının korteksinde beyaz madde liflerinde bozulma olduğunu ortaya koymuştur (Lee et al., 2007). Vanneste ve arkadaşları, tinnitus hastalarındaki bilişsel değişikliklerin hipokampal aktivite değişiklikleri ile birlikte anterior singulat ve

insula bölgesindeki değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermiştir (Vanneste, Congedo, & De Ridder, 2014).

3. TİNNİTUS VE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR

Çok sayıda çalışma, tinnitus hastalarında dikkat kontrolü, bellek ve duygusal durum açısından, tinnitus olmayan bireylere kıyasla daha düşük bilişsel işlevler olduğunu bildirmektedir (Jackson, Coyne, & Clough, 2014). Bununla birlikte, tinnitusun bilişsel performansa herhangi bir müdahalesinin olmadığını gösteren az sayıda çalışma da bulunmaktadır (Shakarami, Rouzbahani, Mahdavi, & Hosseini, 2015).

Hallam ve arkadaşları (2004), tinnitus hastalarının sözel akıcılık görevi ile uygulanan bir reaksiyon zamanı görevinde daha düşük performans gösterdiğini bulmuştur. Bulgular, tinnitus hastalarının normal kontrollere kıyasla daha yavaş reaksiyon süreleri gösterdiğini ve uzamsal konumları daha kötü hatırladıklarını ortaya koymuştur. Araştırmacılar bu durumu, tinnitus hastalarının ilgilerini alakasız tinnitus sinyallerinden uzaklaştırmakta ve dikkati ilgili uyaranlara yönlendirmekte güçlük yaşamalarına bağlamışlardır (Hallam, McKenna, & Shurlock, 2004).

Stevens ve arkadaşları (2007), tinnitus hastalarının zorlayıcı koşullarda (ikili görev varlığında) normal kontrollere kıyasla daha yavaş tepki verdiğini bildirmektedir. Ancak bu farklılıkların anksiyete, depresyon veya yüksek frekans işitme düzeyi ile ilişkili olmadığı belirtilmektedir (Stevens, Walker, Boyer, & Gallagher, 2007).

Majhi ve arkadaşları (2019), sensörinöral işitme kaybı ile tinnitus görülen hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla P300 latansında anlamlı artış ve P300 amplitüdünde azalma bildirmektedir. Ayrıca tinnitus şiddeti ile bilişsel bozukluk

arasında pozitif bir korelasyon olduğu öne sürülmektedir (Majhi, Khandelwal, & Shrivastava, 2019). Filha ve arkadaşları tinnitus hastalarında benzer şekilde P300 latansında artış ve amplitüdde azalma bildirmektedir (Santos Filha & Matas, 2010). Araştırmacılar, çalışma belleğinde görev alan nöron sayısındaki azalma, nöral aktivitede düşüş ve/veya nöronların ateşleme uyumsuzluğunun bu değişikliklere neden olabileceğini öne sürmektedir (Santos Filha & Matas, 2010).

Yakın tarihli bir meta analiz çalışmasında tinnitusun yürütücü işlevler, işleme hızı, genel kısa süreli bellek, öğrenme ve geri çağırma dahil olmak üzere çeşitli bilişsel alanlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca tinnitus şiddetinin artmasıyla inhibisyon görevlerinde daha uzun tepki süreleri ve artan hata oranları rapor edilmektedir (Clarke, Henshaw, Akeroyd, Adams, & Hoare, 2020).

Bir başka meta analiz çalışmasında tinnitus ile tinnitüslü bireylerde bilişsel bozukluk gelişme riski arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu bildirilmektedir. Ayrıca, yaşlı tinnitus hastalarının (>60 yaş), daha genç bireylere kıyasla bilişsel bozukluklar, özellikle de demans geliştirmeye anlamlı derecede daha yatkın oldukları belirtilmektedir (Yang, Zhang, Zhang, & Li, 2024).

Tinnitusun dikkat ve bellek işlevlerini bozabildiği gibi, bilişsel işlevlerdeki değişiklikler de tinnitusun ortaya çıkmasında ve devam etmesinde önemli bir rol oynayabilmektedir. Bu nedenle, dikkatin tinnitusun oluşumunda ve modülasyonunda görev alabileceği öne sürülmüştür.

Tinnitüslü bireylerde subgenual anterior singulat korteks/nucleus accumbens bölgesinde yapısal bozukluklar bildirilmiştir (Rauschecker et al., 2015). Bu yapı, parahipokampal bölge ile çalışarak önemsiz veya tekrarlayan işitsel sinyalleri filtreleyen inhibitör ve duyuşsal dikkat kapılama (sensory attentional gating) mekanizmasında görev almaktadır.

Tinnitusun, bu duyuşsal dikkat kapılama mekanizmasındaki yetersizliğin bir sonucu olarak ortaya çıktığı öne sürölmektedir (De Ridder, Elgoyhen, Romo, & Langguth, 2011).

Cuny ve arkadaşları (2004), tinnitusun santral işitsel sistemde kalıcı hâle gelmesinin, bireyin dikkatini bu işitsel algıya yönlelmesinden etkilenebileceğini ileri sürmektedir. Bu araştırmaya göre tinnitus, dikkatin otomatik olarak farklı uyaranlara yönlendirilmesinden sorumlu sistemi bozmaktadır. Tinnituslu bireylerin dikkatlerini tinnitus sesinden başka bir uyarana yönlendirmekte güçlük yaşadıkları görölmektedir (Cuny, Norena, El Massioui, & Chéry-Croze, 2004).

Bunun sonucunda ise, rahatsız edici düzeydeki tinnitus, dikkatin daha fazla tinnitus sinyaline odaklanmasına yol açabilir; bu da tinnitusun neden olduğu sıkıntıyı artırabilir ve habituasyon (alışma) sürecini engelleyebilir. Birçok araştırmacı, dikkat süreçlerinin tinnitusta habituasyon mekanizmalarının gecikmesinde veya engellenmesinde rol oynayabileceğini ileri sürmüştür (Cuny et al., 2004).

Hipokampus ve amigdalanın hem bilişsel işlevlerde hem de tinnitus süreçlerinde rol aldığı bilinmektedir. Bu yapıların temel işlevlerinden birinin, tinnitus için paradoksal bir işitsel bellek oluşturmak olduğu öne sürölmüştür. Bu nedenle hipokampus ve amigdalanın tinnitustaki temel rolünün, tinnitusa ilişkin işitsel belleği sürekli güncelleyerek tinnitusun devamlılığını sağlamak olduğu düşünölmektedir (Gallacher, 2004).

Diğer bir bakış açısına göre, bazı çalışmalar tinnitusun yol açtığı bilişsel güçlüklerin belirli uygulamalarla iyileştirilebileceğini göstermektedir. Ancak bu uygulamaların doğrudan tinnitusu mu yoksa tinnitusa ikincil olarak gelişen bilişsel yetersizlikleri mi iyileştirdiği henüz net değildir (Tavanai & Mohammadkhani, 2018).

Bu doğrultuda, mindfulness eğitimi ve Dikkat Yönlendirme (Attention Diversion) uygulamalarının tinnitus semptomlarında iyileşme sağlayabileceği öne sürülmüştür (Eysel-Gosepath, Gerhards, Schicketanz, Teichmann, & Benthien, 2004). Dikkat yönlendirme eğitimi, bireylere dikkatlerini bir ilgi çekici görev veya uyarandan diğerine kaydırma pratiği kazandırmaktadır.

İşitsel dikkatin başka bir yöne yönlendirilmesi ya da dağıtılması, Jastreboff ve Hazell tarafından geliştirilen Tinnitus Retraining Therapy (TRT) yaklaşımının temel bileşenlerinden biridir. Jastreboff (1993), dikkatin tinnitus sesinden uzaklaştırılmasının hem bilişsel performansı hem de tinnitus belirtilerini iyileştirebileceğini ileri sürmüştür (Jastreboff & Hazell, 1993).

Bu tür egzersizler, bireylerin dikkatlerini bilinçli olarak hangi bilgiye veya hangi sese yönelteceklerini kontrol edebileceklerini göstermektedir. Bu nedenle, bu tür etkinliklerin tekrarlı uygulanmasının hem dikkat kontrolünün hem de tinnitus yönetiminin gelişmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Eysel-Gosepath ve arkadaşları (2004), dikkat yönlendirmenin tinnitusla ilişkili sıkıntıyı azaltmada önemli bir yöntem olduğunu belirtmiştir (Eysel-Gosepath et al., 2004).

4. SONUÇ

Davranışsal, elektrofizyolojik ve nörogörüntüleme çalışmaları, işitsel seçici dikkat ve çalışma belleği becerilerinin tinnitus hastalarında normal bireylere göre farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Öte yandan, tinnitus dikkat ve belleği etkileyebildiği gibi, dikkat ve bellek süreçleri de tinnitusun devamlılığına katkıda bulunan faktörlerdir. Nitekim tinnitus ile biliş arasında karşılıklı bir ilişki olduğu görülmektedir.

Bunun muhtemel nedeni, tinnitusla ilişkili bazı beyin jeneratörlerinin dikkat ve bellekten sorumlu beyin ağlarıyla ortak kaynakları paylaşmasıdır. Örneğin, dikkat kaynaklarının düzenlenmesinde önemli rol oynayan üstten-aşağı bilişsel mekanizmaları kontrol eden prefrontal korteks (PFC) ve limbik sistem gibi işitsel olmayan tinnitus jeneratörlerindeki değişiklikler bu sürece katkıda bulunabilir.

Bununla birlikte, tinnitusun biliş üzerindeki etkilerini değerlendirirken görev türü, işitme kaybı düzeyi ve tinnitus şiddeti gibi biręok etkenin rol oynadığı görölmektedir. Hipokampus ve amigdala, tinnitusla ilişkili işitsel belleğin güncellenmesi yoluyla tinnitusun sürmesinde rol oynayabilir (Tavanai & Mohammadkhani, 2018).

KAYNAKÇA

- Araneda, R., De Volder, A. G., Deggouj, N., Philippot, P., Heeren, A., Lacroix, E., . . . Renier, L. (2015). Altered top-down cognitive control and auditory processing in tinnitus: evidences from auditory and visual spatial stroop. *Restorative neurology and neuroscience*, 33(1), 67-80.
- Biswas, R., & Hall, D. A. (2020). Prevalence, incidence, and risk factors for tinnitus. In *The behavioral neuroscience of tinnitus* (pp. 3-28): Springer.
- Clarke, N. A., Henshaw, H., Akeroyd, M. A., Adams, B., & Hoare, D. J. (2020). Associations between subjective tinnitus and cognitive performance: systematic review and meta-analyses. *Trends Hear*, 24, 2331216520918416.
- Conrad, I., Kleinstäuber, M., Jasper, K., Hiller, W., Andersson, G., & Weise, C. (2015). The role of dysfunctional cognitions in patients with chronic tinnitus. *Ear Hear*, 36(5), e279-e289.
- Cuny, C., Norena, A., El Massioui, F., & Chéry-Croze, S. (2004). Reduced attention shift in response to auditory changes in subjects with tinnitus. *Audiology and Neurotology*, 9(5), 294-302.
- De Ridder, D., Elgoyhen, A. B., Romo, R., & Langguth, B. (2011). Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(20), 8075-8080.
- Elgoyhen, A. B., Langguth, B., De Ridder, D., & Vanneste, S. (2015). Tinnitus: perspectives from human neuroimaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(10), 632-642.
- Eysel-Gosepath, K., Gerhards, F., Schicketanz, K., Teichmann, K., & Benthien, M. (2004). Attention diversion in tinnitus

- therapy. Comparison of the effects of different treatment methods. *Hno*, 52(5), 431-439.
- Gallacher, J. (2004). Hearing, cognitive impairment and aging: a critical review. *Reviews in Clinical Gerontology*, 14(3), 199-209.
- Hallam, R., McKenna, L., & Shurlock, L. (2004). Tinnitus impairs cognitive efficiency. *Int J Audiol*, 43(4), 218-226.
- Husain, F. T., & Schmidt, S. A. (2014). Using resting state functional connectivity to unravel networks of tinnitus. *Hearing research*, 307, 153-162.
- Jackson, J. G., Coyne, I. J., & Clough, P. J. (2014). A preliminary investigation of potential cognitive performance decrements in non-help-seeking tinnitus sufferers. *Int J Audiol*, 53(2), 88-93.
- Jastreboff, P. J., & Hazell, J. W. (1993). A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications. *British journal of audiology*, 27(1), 7-17.
- Langguth, B., Kreuzer, P. M., Kleinjung, T., & De Ridder, D. (2013). Tinnitus: causes and clinical management. *The Lancet Neurology*, 12(9), 920-930.
- Laureano, M. R., Onishi, E. T., Bressan, R. A., Castiglioni, M. L. V., Batista, I. R., Reis, M. A., . . . Garrido, G. J. (2014). Memory networks in tinnitus: a functional brain image study. *PLoS One*, 9(2), e87839.
- Leaver, A. M., Seydell-Greenwald, A., Turesky, T. K., Morgan, S., Kim, H. J., & Rauschecker, J. P. (2012). Cortico-limbic morphology separates tinnitus from tinnitus distress. *Frontiers in systems neuroscience*, 6, 21.
- Lee, Y.-J., Bae, S.-J., Lee, S.-H., Lee, J.-J., Lee, K.-Y., Kim, M.-N., . . . Chang, Y. (2007). Evaluation of white matter

- structures in patients with tinnitus using diffusion tensor imaging. *Journal of Clinical Neuroscience*, 14(6), 515-519.
- Majhi, S. K., Khandelwal, K., & Shrivastava, M. K. (2019). Tinnitus and Cognition: Linked? *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 71(Suppl 2), 1426-1430.
- Rauschecker, J. P., May, E. S., Maudoux, A., & Ploner, M. (2015). Frontostriatal gating of tinnitus and chronic pain. *Trends in cognitive sciences*, 19(10), 567-578.
- Santos Filha, V. A. V. d., & Matas, C. G. (2010). Late Auditory evoked potentials in individuals with tinnitus. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 76, 263-270.
- Schlee, W., Weisz, N., Bertrand, O., Hartmann, T., & Elbert, T. (2008). Using auditory steady state responses to outline the functional connectivity in the tinnitus brain. *PLoS One*, 3(11), e3720.
- Sedley, W., Friston, K. J., Gander, P. E., Kumar, S., & Griffiths, T. D. (2016). An integrative tinnitus model based on sensory precision. *Trends in neurosciences*, 39(12), 799-812.
- Shakarami, S., Rouzbahani, M., Mahdavi, M. E., & Hosseini, A. F. (2015). Auditory attention and memory in normal hearing individuals with and without tinnitus. *Auditory and Vestibular Research*, 24(4), 201-209.
- Stevens, C., Walker, G., Boyer, M., & Gallagher, M. (2007). Severe tinnitus and its effect on selective and divided attention: acufeno severo y sus efectos sobre la atención selectiva y dividida. *Int J Audiol*, 46(5), 208-216.
- Tavanai, E., & Mohammadkhani, G. (2018). A different view on the link between tinnitus and cognition; is there a

reciprocal link? *International Journal of Neuroscience*, 128(12), 1188-1198.

Vanneste, S., Congedo, M., & De Ridder, D. (2014). Pinpointing a highly specific pathological functional connection that turns phantom sound into distress. *Cerebral cortex*, 24(9), 2268-2282.

Yang, D., Zhang, D., Zhang, X., & Li, X. (2024). Tinnitus-associated cognitive and psychological impairments: a comprehensive review meta-analysis. *Frontiers in Neuroscience*, 18. doi:10.3389/fnins.2024.1275560

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA
AKADEMİK TARTIŞMALAR

yaz
yayınları

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