

Advances in Physiology and Medicine

Editor
MEHMET ÖZSAN



BİDGE Yayınları

Advances in Physiology and Medicine

Editör: MEHMET ÖZSAN

ISBN: 978-625-372-911-0

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



PREFACE

Physiology lies at the heart of the life sciences, providing an integrated explanation of biological function from the cellular level to organ systems and the whole organism. Today, however, physiology is no longer confined to describing “normal function” in isolation. It is increasingly shaped by a multidisciplinary perspective that spans exercise and performance physiology, neurophysiology, endocrine regulation, cardiorespiratory control, redox biology, and emerging concepts such as the microbiota brain axis. This transformation strengthens preventive approaches in health sciences and offers a renewed framework for clinical practice and public health policy.

This book was prepared to reflect the contemporary and evolving scope of physiology. Across its chapters, readers will encounter a diverse range of topics, including cardiorespiratory recovery, respiratory control, and mechanisms underlying shooting accuracy in biathlon the effects of aerobic exercise on learning and synaptic plasticity the influence of endocrine disrupting chemicals on the nervous system neurotrophic factors, the physiological basis of behavior, congenital heart diseases, newborn physiology, and experimental models, among others. By bringing these themes together, the volume aims to support a deeper understanding of core physiological principles while highlighting system level interactions and translational relevance.

We hope this book will serve as a reliable reference for undergraduate and graduate students, and as a useful resource for researchers and practitioners seeking an up to date synthesis of key concepts and discussions in modern physiology. The dedication and scientific rigor of the contributing authors represent the greatest strength of this work. We sincerely thank all chapter authors, everyone who supported the editorial process, and our readers who value the dissemination of scientific knowledge.

Ultimately, this volume seeks to connect physiology’s foundational mission understanding life with current approaches that encourage new questions, inspire further research, and contribute to better health outcomes.

Asst. Prof. Dr. Mehmet ÖZSAN
Editor

İÇİNDEKİLER

PATHOPHYSIOLOGICAL BASIS OF MALE OSTEOPOROSIS: THE ROLE OF HORMONAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN BONE METABOLISM ...	1
---	---

MEHMET ÖZSAN

BABALIK DAVRANIŞININ FİZYOLOJİK TEMELİ	23
--	----

DİLEK KUZAY AKSOY

ENDOKRİN BOZUCU KİMYASALLAR VE NÖRONAL SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ	34
--	----

YASİN ALİ ÇİMEN

NÖROTROFİK FAKTÖRLER OLARAK GDNF AİLESİ	56
---	----

DENİZ ÖNAL

GUT MICROBIOTA RELATIONS WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM PATHOLOGIES	71
---	----

MEHMET KİRAZLAR, PINAR KILIÇASLAN CHATZELENİS

ESTROUS CYCLE STAGING IN RATS	87
-------------------------------------	----

DENİZ YILDIZ PEHLİVAN

UYKUNUN SPOR TİF FALİYETLERE VE EGZERSİZ SÜREÇLERİNE ETKİSİ	101
--	-----

BİLAL ŞAHİN, TUĞBA YILDIZ ASDEMİR

AEROBİK EGZERSİZİN ÖĞRENME VE SİNAPTİK PLASTİSİTE ÜZERİNE ETKİLERİ	115
---	-----

İSA YEŞİLYURT

HÜCRESEL SİNYAL İLETİMİ VE REDOKS REAKSİYONLARI	130
--	-----

ZEYNEB KARAKUŞ, RECEP ASLAN

PERFORMANCE PHYSIOLOGY, CARDIORESPIRATORY RECOVERY, RESPIRATORY	
--	--

İÇİNDEKİLER

CONTROL, AND MECHANISMS UNDERLYING SHOOTING ACCURACY IN BIATHLON	157
<i>MUHAMMED MUSTAFA İLÇİN</i>	
THE EFFECTS OF BIATHLON ON THE RESPIRATORY, CARDIOVASCULAR, MUSCULOSKELETAL, AND NERVOUS SYSTEMS	174
<i>MUHAMMED MUSTAFA İLÇİN, HATİCE DUYSU</i>	
KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI	186
<i>AHMET KEMAL FİLİZ</i>	
YENİDOĞAN FİZYOLOJİSİ	227
<i>AHMET KEMAL FİLİZ</i>	
Epilepsi Tedavisinde Yeni Trendler	233
<i>FÜSUN AK SONAT, EBRU YÖRÜKOĞLU</i>	
THE IMPACT OF ORAL HEALTH ON THE PERFORMANCE OF SKI ATHLETES	249
<i>HATİCE DUYSU, MUHAMMED MUSTAFA İLÇİN</i>	
SOME BEHAVIORAL TESTS EVALUATED IN A PARKINSON'S DISEASE MODEL CREATED IN EXPERIMENTAL ANIMALS	259
<i>VOLKAN GELEN, ALİ YEŞİLDAĞ, ABDULSAMED KÜKÜRT</i>	
UPDATE ON NITRIC OXIDE PHYSIOLOGY	270
<i>AYŞE ÇİĞEL, BAŞAK YAVUZ</i>	

BÖLÜM 1

Pathophysiological Basis of Male Osteoporosis: The Role of Hormonal and Biochemical Parameters in Bone Metabolism

Mehmet ÖZSAN¹

Introduction

For many years, osteoporosis was characterized as a “women’s disease,” and its significance in men was systematically overlooked. While most clinical trials and epidemiological data focused on postmenopausal women, male osteoporosis was often regarded as secondary and clinically less important (Porcelli & Maffezzoni, 2020). However, recent reviews have shown that osteoporosis in men is far more common than previously assumed and that fracture risk rises markedly, particularly in older men (Ruggiero et al., 2021). One key consequence of this historical neglect is delayed diagnosis in men. Whereas screening and early intervention programs are widespread for women, diagnosis in men is most often made after a fracture has occurred (Kiebzak et al., 2002). This has led to increased mortality and morbidity among male patients. Moreover, insufficient

¹ Asst. Prof. Dr., Niğde Ömer Halisdemir University, Basic Medical Sciences, Department of Physiology. Orcid: 0000-0001-9546-3478

investigation of male specific pathophysiological mechanisms has meant that therapeutic targets in clinical practice have been extrapolated from female data (Orwoll et al., 2009).

In recent years, bibliometric analyses have shown that publications on male osteoporosis still constitute only a small fraction of the overall osteoporosis literature (Wu et al., 2021). This highlights a substantial research gap and underscores the need to consider male osteoporosis as a distinct clinical entity.

The prevalence of osteoporosis in men increases markedly with age. Global studies indicate that, among men over 70 years of age, prevalence can reach levels comparable to those in women (Porcelli et al., 2020). Nevertheless, the clinical consequences of osteoporotic fractures are more severe in men mortality after hip fracture is higher in men than in women (Zhu et al., 2023). Thus, male osteoporosis represents a serious public health problem not only in terms of prevalence but also in outcomes. On a global scale, analyses show that disability and deaths attributable to low bone mineral density (BMD) constitute an overlooked burden in men. Over the past three decades, disability adjusted life years (DALYs) associated with low BMD have increased among men (Zhu et al., 2023). Despite this, diagnosis and treatment rates for osteoporosis in men remain far lower than in women (Binkley, 2006). There are also clear sex differences in post fracture care pathways. Women are more likely to access pharmacological treatment for osteoporosis, whereas many men remain untreated even after a fracture (Kiebzak et al., 2002). This pattern demonstrates that male osteoporosis is an expanding clinical and economic burden for health systems.

Sex related differences in osteoporosis manifest at both epidemiological and pathophysiological levels. In women, rapid bone loss occurs after menopause due to estrogen deficiency, whereas in men bone loss progresses more slowly but continuously (Duan et al., 2001). This difference contributes to osteoporosis

presenting more frequently at older ages in men. Additionally, men tend to have thicker cortical bone layers, a factor that initially reduces fracture risk. However, age related declines in testosterone and estrogen adversely affect bone microarchitecture and increase fracture risk (Chiodini & Palermo, 2021). The higher rates of complications and mortality after fractures in men further underline the clinical importance of these differences. Recent epidemiological studies emphasize that osteoporosis differs between women and men not only in prevalence but also in disease course, fracture patterns, and treatment responses (Guggenbuhl, 2009). Therefore, managing male osteoporosis using diagnostic and therapeutic criteria derived from female data leads to important shortcomings in clinical practice.

Fundamentals of Male Bone Physiology

Bone tissue is a continuously renewing dynamic structure maintained by the interaction of osteoblasts, osteoclasts, and osteocytes. Osteoblasts synthesize new bone matrix, osteoclasts are responsible for resorption, and osteocytes the most abundant cell type in bone act as mechanosensors regulating the remodeling process (Russo et al., 2021). In men, this cellular balance is closely linked to hormones such as testosterone and estrogen. The structural differences between healthy and osteoporotic bone tissue are illustrated in Figure 1.

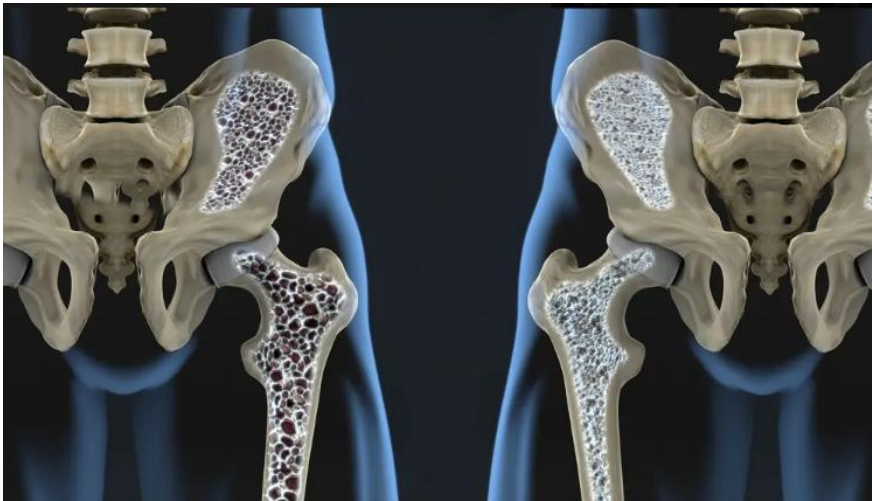


Figure-1 Structural comparison of healthy bone tissue (right) and osteoporotic bone tissue (left), showing trabecular thinning and cortical loss (adapted from Texas Back Institute, 2023).

Osteocytes, in particular, sense mechanical loading through the lacunar–canalicular system and regulate osteoclast activity by modulating the RANKL/OPG balance (Almeida et al., 2016). In men, the cortical component of bone tissue is thicker than in women, which contributes to a lower fracture risk at younger ages (Ruggiero et al., 2021). However, with aging, hormonal deficiencies disrupt this balance, leading to bone loss. Recent molecular studies have shown that androgen and estrogen receptors are directly expressed in male bone cells, indicating that sex steroids exert direct effects on both osteoblast differentiation and osteoclast apoptosis (Rochira, 2020).

Peak bone mass in men is typically reached between the late 20s and early 30s. During this period, bone mass levels are higher compared to women, which explains why the onset of osteoporosis in men usually occurs at a later age (Cantellano-Sánchez et al., 2023). Genetic factors, nutrition, physical activity, and hormonal regulation play fundamental roles in determining peak bone mass. Androgens promote bone mineralization during puberty, while

estrogen plays a critical role in epiphyseal closure and the stabilization of bone density (Hsu & Chen, 2024). In young men with testosterone deficiency or impaired aromatization, peak bone mass may fail to develop adequately, becoming a major risk factor for osteoporosis in later life (Oduwegwu & Kalhan, 2022). A higher peak bone mass is considered a buffering factor against subsequent bone loss in later years. Therefore, in young men, a healthy lifestyle, sufficient calcium and vitamin D intake, and regular exercise are critically important for the prevention of osteoporosis (Russo et al., 2021).

With aging, both cortical and trabecular compartments of bone undergo structural changes in men. Declining testosterone, reduced estrogen levels, and elevated SHBG accelerate bone loss (Ruggiero et al., 2021). Notably, estrogen deficiency has been shown to be just as strongly associated with fracture risk in men as it is in women (Almeida et al., 2016). Another age related alteration is the decline in osteoblast function and increased osteocyte apoptosis, which reduce remodeling capacity and lead to microarchitectural deterioration (Russo et al., 2021). Moreover, elevated parathyroid hormone (PTH) levels and frequent vitamin D deficiency promote secondary hyperparathyroidism, further exacerbating bone loss (Condorelli et al., 2019). In conclusion, aging accelerates bone loss in men not only through hormonal deficiencies but also via cellular senescence, inflammatory processes, and metabolic changes.

The Role of Hormones

Testosterone exerts its effects on bone cells both directly through androgen receptors and indirectly via estrogen. Free testosterone, being biologically more active than total testosterone, stimulates osteoblast proliferation and differentiation (Mohamad et al., 2016). Low levels of free testosterone in men are strongly associated with reduced bone mineral density (BMD) and an increased risk of fractures (Tenuta et al., 2025). Additionally,

testosterone indirectly protects the skeletal system by increasing muscle mass. The strong relationship between sarcopenia and osteoporosis in men underscores the critical role of testosterone in both bone and muscle health (Ruggiero et al., 2021). Clinical evidence shows that testosterone replacement therapy in hypogonadal men significantly improves BMD. However, whether this translates into a reduction in fracture risk remains controversial (Oduwegwu & Kalhan, 2022).

Although testosterone was long considered the primary determinant of male bone physiology, recent studies have demonstrated that estrogen also plays a crucial role in men. The aromatization of testosterone into estrogen via the aromatase enzyme is essential for epiphyseal closure and the preservation of bone mineralization (Almeida et al., 2016). Low estradiol levels in men are strongly associated with vertebral fractures (Rochira, 2020). Experimental models have confirmed that estrogen receptors are expressed in osteoblasts, osteoclasts, and osteocytes, and that estrogen plays a direct role in bone remodeling (Hsu & Chen, 2024). These findings suggest that male osteoporosis is related not only to androgen deficiency but also to estrogen deficiency. Thus, the pathophysiology of male osteoporosis is shaped by the reciprocal interaction between the androgen–estrogen axis. In clinical practice, it is therefore recommended to assess not only testosterone but also estradiol levels (Cantellano-Sánchez et al., 2023).

SHBG binds the majority of circulating testosterone and estrogen, thereby limiting their bioavailability. The free fraction of these hormones is responsible for their direct biological effects. With aging, SHBG levels rise in men, resulting in reduced free testosterone and estradiol, which in turn increases the risk of osteoporosis (Hsu & Chen, 2024). Studies have shown that SHBG may serve as an independent biomarker for predicting fracture risk (Ruggiero et al., 2021). Elevated SHBG levels, when considered

alongside low free testosterone, have been reported as a strong predictor of osteoporosis in men (Rył et al., 2020). However, SHBG levels are also influenced by factors such as obesity, insulin resistance, and liver function. For this reason, clinical evaluation should include not only SHBG but also calculations of bioavailable testosterone and estradiol (Tenuta et al., 2025).

Hypogonadism and bone loss

Hypogonadism is one of the strongest secondary causes of male osteoporosis. In men with either primary or secondary hypogonadism, bone mineral density (BMD) is significantly reduced, and fracture risk is increased (Oduwegwu & Kalhan, 2022). In particular, late onset hypogonadism, associated with age related hormonal decline, represents a primary mechanism of osteoporosis in men. Beyond its direct stimulatory effect on bone formation, testosterone also supports skeletal health by enhancing muscle strength, which increases mechanical loading on bone.

Clinical observations indicate that testosterone replacement in hypogonadal men can improve BMD, though its effectiveness in reducing fracture incidence remains unconfirmed (Cantellano-Sánchez et al., 2023). When left untreated, hypogonadism significantly increases mortality after hip fracture compared with eugonadal men (Ruggiero et al., 2021). This highlights the necessity of managing hypogonadism not only due to its impact on bone density, but also because of its effects on muscle strength, fall risk, and overall systemic health.

The effects of hypogonadism on bone cannot be explained solely by testosterone deficiency the decline in estrogen levels resulting from reduced aromatization of testosterone also contributes to osteoporosis risk. Estradiol levels play a particularly decisive role in trabecular bone formation in men, and levels below 15–20 pg/mL have been shown to significantly increase fracture risk (Hsu & Chen, 2024). Therefore, maintaining bone health in men requires evaluation of both androgen and estrogen status. Recent studies have

revealed that hypogonadism disrupts bone metabolism not only hormonally but also through osteocyte signaling and the Wnt/ β -catenin pathway. Specifically, testosterone deficiency increases sclerostin levels, which suppress bone formation and diminish anabolic responses (Tenuta et al., 2025). These findings suggest that treatment strategies should consider not only hormone levels but also biochemical regulators within the bone microenvironment.

Furthermore, hypogonadism is often accompanied by low IGF-I levels and increased SHBG concentrations, which act as synergistic factors accelerating bone loss. In this biochemical milieu, the free fraction of testosterone is reduced, diminishing its effects on target tissues. Thus, the evaluation of hypogonadism should not rely solely on total testosterone but should include free testosterone, SHBG, estradiol, and IGF-I levels (Antonio et al., 2025). Such a comprehensive approach provides a basis for developing individualized treatment strategies in clinical practice.

Biochemical Regulators of Male Bone Metabolism

Parathyroid hormone (PTH) is a key regulator of calcium phosphorus metabolism. In men, age related increases in PTH accelerate cortical bone resorption and contribute to the development of osteoporosis. Vitamin D deficiency, which is common in elderly men, further amplifies this effect by inducing secondary hyperparathyroidism. As a result, bone loss is more pronounced in cortical rather than trabecular compartments, helping to explain differences in fracture patterns between men and women (Hsu et al., 2024). Importantly, the distinction between pulsatile and continuous PTH secretion also matters: pulsatile release has anabolic effects, while sustained elevations exert catabolic effects on bone (Joseph, 2012). In aging men, persistently elevated levels are more common, undermining cortical bone integrity.

Vitamin D deficiency is one of the most frequent biochemical contributors to the pathophysiology of male osteoporosis. Declines

in serum 25-OHD reduce calcium absorption, increase PTH secretion, and accelerate bone loss through secondary hyperparathyroidism (Chiodini & Palermo, 2021). Although vitamin D deficiency in men tends to manifest later than in women, it significantly elevates fracture risk. Meta analyses have identified low 25-OHD levels as a strong predictor of hip fracture in men (Hsu et al., 2024). In addition, polymorphisms in the vitamin D binding protein gene have been shown to influence bone density in men (Rivera-Paredes et al., 2021). Thus, in the male population, evaluation of osteoporosis risk should consider not only serum vitamin D levels but also genetic and binding protein differences.

Insulin like growth factor I (IGF-I), stimulated by growth hormone (GH), is critical for bone growth and adult bone remodeling. IGF-I promotes osteoblast proliferation and differentiation while indirectly modulating osteoclast activity (Kim et al., 2017). Age related decline in the GH/IGF-I axis in men impairs the maintenance of peak bone mass and accelerates subsequent bone loss. Low serum IGF-I levels have been independently linked to reduced BMD and increased fracture risk in elderly men (Kuliczowska-Płaksej et al., 2024). While GH replacement has been shown to stimulate osteoblast activity and improve bone health, its long term impact on fracture risk remains uncertain. Accordingly, IGF-I serves as both a risk marker and a potential therapeutic target in male osteoporosis.

Calcium and phosphorus are fundamental components of bone mineralization. With aging, intestinal calcium absorption decreases and renal phosphate regulation becomes impaired, disturbing mineral homeostasis. These imbalances, in conjunction with altered PTH and vitamin D metabolism, establish the biochemical foundation of osteoporosis in men (Ontjes, 2011). In addition, biochemical markers of bone turnover such as alkaline phosphatase, osteocalcin, and type I collagen degradation products are used in the diagnosis and monitoring of male osteoporosis (McCormick, 2007). Elevated bone resorption markers in particular show strong correlation with low BMD. More recently, novel biomarkers of

phosphate calcium metabolism such as fibroblast growth factor 23 (FGF23) and klotho have been implicated in male osteoporosis (Rostamzadeh et al., 2025).

Interaction of Hormonal and Biochemical Factors

Bone health in men depends not only on testosterone levels but also on the amount of estrogen derived from the aromatization of testosterone. The androgen estrogen balance plays a central role in coordinating osteoblast and osteoclast activity (Almeida et al., 2016). Low estradiol levels, in particular, are strongly associated with increased vertebral fracture risk, indicating that estrogen deficiency alongside androgen deficiency must not be overlooked in the pathogenesis of male osteoporosis. Estrogen exerts antiresorptive effects primarily by suppressing RANKL production and thereby reducing osteoclast activity. In men, disruption of this pathway due to low estrogen levels cannot be compensated for by testosterone alone, underscoring estrogen's pivotal role in male bone health (Khosla, 2024).

The growth hormone (GH)/insulin like growth factor I (IGF-I) axis interacts bidirectionally with sex steroids. GH enhances the skeletal effects of sex steroids, while sex steroids modulate GH secretion (Kim et al., 2017). This interaction is critical for the attainment of peak bone mass during puberty. With aging, both weakening of the GH/IGF-I axis and declines in sex steroids reduce the capacity for bone remodeling, exemplifying the multifactorial nature of male osteoporosis (Hsu et al., 2024). Although GH/IGF-I deficiency appears later in men than in postmenopausal women, this delay complicates early recognition of bone loss and postpones diagnosis. Because IGF-I levels correlate directly with bone mineral density (BMD), monitoring IGF-I as a biomarker is clinically valuable, and its response should also be considered in treatment strategies, particularly in elderly men (Scanes, 2025).

Sex hormone binding globulin (SHBG) determines the bioavailability of circulating testosterone and estrogen. Age related

increases in SHBG reduce free fractions of these hormones, negatively impacting bone health (Ryl et al., 2020). Elevated SHBG levels have also been reported as independent predictors of fracture risk. Thus, SHBG, when considered together with androgen estrogen balance and IGF-I levels, provides important insights into the biochemical profile of male osteoporosis (Chiodini & Palermo, 2021). Moreover, some studies suggest that SHBG exerts direct receptor mediated effects in bone cells, indicating that it should not be regarded merely as a carrier protein but also as an active regulatory factor. In particular, age related SHBG elevation may act synergistically with other hormonal deficiencies to increase osteoporosis risk (Bennett, 2025).

The physiological adaptations associated with aging in men are not independent but mutually interactive. Declines in testosterone and estrogen, increases in SHBG, weakening of the GH/IGF-I axis, and vitamin D deficiency with secondary hyperparathyroidism all combine to disrupt bone homeostasis (Hsu et al., 2024). Male osteoporosis, therefore, cannot be reduced to a single hormonal deficiency but should instead be understood as the outcome of multiple endocrine and metabolic adaptations acting in concert (Maggio et al., 2014). This perspective supports the use of comprehensive, multidimensional treatment approaches rather than single target strategies. Clinical experience further highlights the importance of this holistic view: protocols involving only testosterone replacement have shown limited improvements in bone mass, whereas combined approaches integrating vitamin D supplementation and GH support have produced more substantial reductions in fracture risk. These findings reinforce that treating the aging male skeleton requires network level interventions, not monotherapies (Maggio, 2014).

Clinical Findings

The most widely used method for diagnosing male osteoporosis is dual energy X-ray absorptiometry (DXA), which provides measurements of bone mineral density (BMD) and serves

as a key parameter for predicting fracture risk. However, DXA only provides areal BMD and does not reflect bone quality, microarchitecture, or the cortical to trabecular ratio (Li et al., 2025). In men, the relatively greater cortical bone volume may limit the sensitivity of DXA in predicting fractures compared with women. For this reason, quantitative computed tomography (QCT), which enables volumetric BMD assessment, is particularly valuable for detecting trabecular bone loss (Wang et al., 2024). Correlation analyses with hormonal parameters have shown that low free testosterone and estradiol levels parallel reduced BMD, while elevated SHBG is independently associated with lower bone density (Tenuta et al., 2025).

In clinical practice, relying solely on BMD measurements is insufficient for assessing osteoporosis and fracture risk in men. Among bone turnover markers (BTMs), serum C-terminal telopeptide (CTX) and procollagen type 1 N-terminal propeptide (P1NP) have emerged as highly predictive biomarkers (Li et al., 2022). Low serum IGF-I levels have also been shown to increase fracture risk independently of BMD, highlighting the importance of IGF-I as a clinically relevant biochemical marker (Kuliczowska-Plaksej et al., 2024). In addition, PTH and 25-OHD levels play critical roles in fracture risk vitamin D deficiency, in particular, promotes secondary hyperparathyroidism and accelerates cortical bone loss. Thus, for more accurate clinical prediction in male osteoporosis, comprehensive evaluation including hormonal profile, vitamin D status, and BTMs is recommended (Porcelli & Maffezzoni, 2020). Beyond biochemical assessment, experimental evidence also supports the role of regular aerobic exercise in improving metabolic and endocrine parameters that indirectly sustain skeletal health (Şakar et al., 2023; Ceylan et al., 2023).

The clinical significance of male osteoporosis is most evident in its fracture outcomes. Although fracture incidence in men is lower than in women, post fracture mortality is significantly higher (Garnero, 2017). This is largely due to later diagnosis in men, a higher prevalence of comorbidities, and delayed recognition of

biochemical and hormonal imbalances. From a pathophysiological perspective, the coexistence of testosterone, estrogen, IGF-I, and vitamin D deficiencies impairs bone remodeling capacity and markedly increases fracture risk (Wheather et al., 2013). Hip fractures are particularly devastating: one year post fracture mortality in men is approximately twice as high as in women, providing a striking example of how pathophysiological mechanisms translate into adverse clinical outcomes (Zhu et al., 2023).

Discussion

The pathophysiology of osteoporosis in men is more complex and gradual compared with the rapid postmenopausal bone loss observed in women. In women, abrupt hormonal changes after menopause accelerate bone resorption, whereas in men, the gradual decline in both testosterone and estrogen shifts bone loss to later decades of life (Porcelli et al., 2020). Importantly, estrogen deficiency has emerged as a strong determinant of fracture risk in men, demonstrating that male osteoporosis cannot be explained solely by androgen deficiency. While reductions in estradiol may not elevate fracture risk as dramatically as in women, levels below critical thresholds significantly increase vertebral fracture incidence (Khosla, 2024). These differences are summarized in Figure 2.

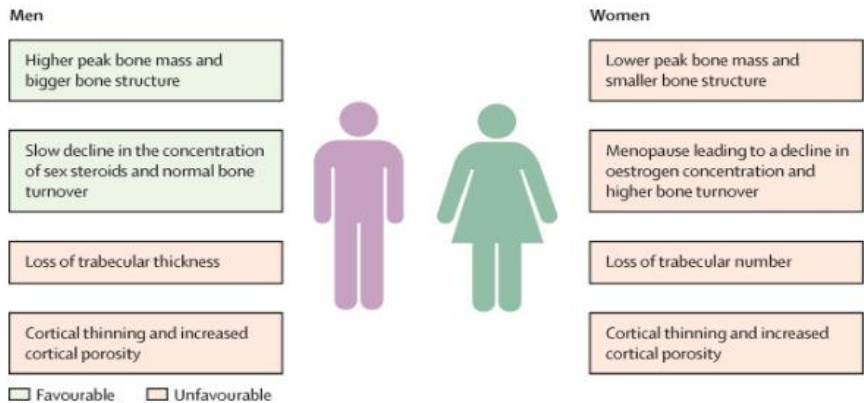


Figure-2 Comparison of male and female osteoporosis characteristics. Men typically have higher peak bone mass and a slower decline in sex steroid levels, whereas women experience accelerated bone loss after menopause due to estrogen deficiency (adapted from Vilaca et al., 2022).

The differences between male and female osteoporosis lie not only in hormone levels but also in their mechanisms of action. Estrogen exerts antiresorptive effects by suppressing bone resorption, while testosterone primarily supports bone formation. These divergent profiles translate into differences in treatment responses: antiresorptive agents predominate in female therapy, whereas anabolic strategies appear more effective in men (Almeida et al., 2016). Thus, sex specific pathophysiological mechanisms must be integrated into therapeutic planning.

Hormones influence bone health through both direct and indirect pathways. Testosterone stimulates bone formation directly by binding osteoblast receptors, while indirectly preserving bone density by increasing muscle mass and mechanical loading. Estrogen promotes osteoclast apoptosis, thereby reducing bone resorption. In parallel, the GH/IGF-I axis plays an essential role in supporting bone growth and remodeling at the cellular level. These multifaceted hormonal interactions highlight that skeletal homeostasis cannot be attributed to a single hormone (Drake et al., 2015; Vanderschueren et al., 2014).

A further challenge lies in distinguishing between physiological and pathological age related hormonal changes. Some experts interpret declines in testosterone and IGF-I as part of “normal aging,” while others argue that conditions such as symptomatic hypogonadism, secondary hyperparathyroidism, or vitamin D deficiency warrant treatment. This distinction underscores the need for careful clinical assessment in older men before initiating interventions (Maggio et al., 2014; Gennari & Bilezikian, 2007). The current trend favors individualized interventions rather than passively accepting hormonal decline.

In addition to classical hormones, recent research has identified novel biochemical regulators in male bone health. Molecules such as FGF23, sclerostin, and DKK1 offer new mechanistic insights into bone homeostasis. Their differential levels in men suggest that bone loss is not solely a result of sex steroid deficiency but also of complex biochemical interactions (Wang et al., 2024; Li et al., 2024). Male osteoporosis, therefore, should be understood as a multifactorial and dynamic process that varies across individuals.

Looking forward, advances in omics technologies are opening new avenues for the identification of biomarkers in osteoporosis. Proteomic, metabolomic, and genomic studies are moving beyond classical bone turnover markers to propose novel candidates for early diagnosis (Wang et al., 2024; Li et al., 2024). Molecules such as FGF23, klotho, and sphingosine-1 phosphate (S1P) are emerging as potential predictors of fracture risk in men.

Therapeutic strategies will also evolve toward hormonal modulation. Beyond testosterone replacement therapy, approaches that regulate aromatase activity, employ selective estrogen receptor modulators (SERMs), or harness IGF-I based therapies are gaining prominence (Porcelli & Maffezzoni, 2020). Biologic agents, particularly RANKL inhibitors and sclerostin antibodies, are currently under investigation for their efficacy in men.

Future clinical practice will likely extend beyond traditional BMD measurements, incorporating biochemical markers, genetic risk scores, and artificial intelligence based fracture prediction models (Li et al., 2022). Given the heterogeneity of osteoporosis in men, personalized approaches will be essential. Comprehensive models integrating clinical, hormonal, and biochemical parameters will form the cornerstone of early detection and effective treatment strategies in male osteoporosis.

Conclusion

Male osteoporosis has long been neglected, overshadowed by a female centered perspective. However, current evidence clearly demonstrates that osteoporosis in men is far more prevalent than previously assumed, associated with a high risk of fractures and greater mortality compared to women. Thus, male osteoporosis should not be regarded merely as a natural consequence of aging but as a distinct clinical condition with unique pathophysiological mechanisms.

From a pathophysiological standpoint, disruption of the testosterone estrogen balance, elevated SHBG, decline of the GH/IGF-I axis, vitamin D deficiency, and secondary hyperparathyroidism are the main mechanisms accelerating bone loss in men. These hormonal and biochemical alterations interact synergistically to impair bone remodeling capacity and increase fracture risk. In addition, preclinical studies indicate that oxidative stress and systemic inflammation can exacerbate skeletal fragility, while antioxidant interventions have been shown to mitigate hematological and neurotoxic damage (Dönmez et al., 2019; Kısadere et al., 2021). Therefore, understanding male osteoporosis requires an integrative perspective that considers multiple systemic adaptations rather than focusing on a single parameter.

Looking forward, the discovery of novel biomarkers, the development of personalized risk models, and the application of targeted therapeutic strategies will reshape the paradigm of male osteoporosis management. In clinical practice, this underscores the necessity of multidisciplinary approaches involving endocrinology, geriatrics, and orthopedics, as well as the expansion of screening programs for men traditionally limited to women.

Ultimately, overlooking male osteoporosis contributes to preventable fractures and mortality. It should no longer be regarded as a silent disease but recognized as a global public health priority requiring urgent attention.

References

- Almeida, M., Laurent, M. R., Dubois, V., Claessens, F., O'Brien, C. A., Bouillon, R., & Vanderschueren, D. (2016). Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiological Reviews*, 96(1), 87–155. <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2015>
- Antonio, L., De Vincentis, S., David, K., T'Sjoen, G., & Kaufman, J. M. (2025). Testosterone and osteoporosis. In *Leydig Cells: Formation, Function and Disorders* (pp. 345–362). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-031-96376-6_22
- Binkley, N. (2006). Osteoporosis in men. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 50(4). <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000400021>
- Cantellano-Sánchez, M., González, S., & Parra, L. (2023). Effects of testosterone replacement on BMD and fracture outcomes: A meta-analysis. *Osteoporosis International*, 34(1), 55–66. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06434-1>
- Cantellano-Sánchez, P. M., Ortega-Meléndez, A. I., Velázquez-Cruz, R., & Jiménez-Ortega, R. F. (2023). Función de las hormonas sexuales en la homeostasis del hueso y su papel en el desarrollo de la osteoporosis masculina: Una revisión narrativa. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. <https://doi.org/10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00024>
- Ceylan, C., Özşan, M., & Dönmez, N. (2023). The effects of regular treadmill exercise on some blood parameters in diabetes mellitus. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 12(2), 95–102. <https://doi.org/10.31196/huvfd.1281402>
- Condorelli, R. A., Cannarella, R., Barbagallo, F., Aversa, A., & Calogero, A. E. (2019). Osteoporosis from an endocrine perspective: The role of hormonal changes in the elderly. *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), 1564. <https://doi.org/10.3390/jcm8101564>
- Donmez, H.H., Donmez, N., Kisadere, I., Undag, I. 2019 Protective effect of quercetin on some hematological parameters in rats exposed to cadmium. *Biotechnic & Histochemistry* 94(5):381–386. <https://doi.org/10.1080/10520295.2019.1574027>

- Duan, Y., Turner, C. H., Kim, B. T., & Seeman, E. (2001). Sexual dimorphism in vertebral fragility. *Journal of Bone and Mineral Research*, 16(12), 2267–2275. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.12.2267>
- Garnero, P. (2017). The utility of biomarkers in osteoporosis management. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 21(4), 401–418. <https://doi.org/10.1007/s40291-017-0271-z>
- Guggenbuhl, P. (2009). Osteoporosis in males and females: Is there really a difference? *Joint Bone Spine*, 76(6), 595–601. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2009.08.002>
- He, J. H., Bennett, W. L., Ma, J., & Oyeka, C. P. (2025). Sex hormones mediate intensive lifestyle intervention-induced bone mineral density changes: Look AHEAD Sex Hormone Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf359>
- Hsu, B., & Chen, X. (2024). Role of estradiol in male skeletal health: Revisiting the overlooked axis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad503>
- Hsu, S. H., Chen, L. R., & Chen, K. H. (2024). Primary osteoporosis induced by androgen and estrogen deficiency. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(22), 12139. <https://doi.org/10.3390/ijms252212139>
- Joseph, F. (2012). Parathyroid hormone circadian rhythm and phospho-calcium metabolism in osteoporosis (PhD thesis). University of Liverpool.
- Khosla, S. (2024). The complex interplay of sex steroids and sex hormone-binding globulin in determining fracture risk in men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae742>
- Kırsadere, İ., Karaman, M., Aydın, M. F., Dönmez, N., & Usta, M. (2021). The protective effects of chitosan oligosaccharide (COS) on cadmium-induced neurotoxicity in Wistar rats. *Archives of Environmental & Occupational Health*, 76(8), 485–494. <https://doi.org/10.1080/19338244.2021.2008852>
- Kiebzak, G. M., Beinart, G. A., Perser, K., Ambrose, C. G., Siff, S. J., & Heggeness, M. H. (2002). Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Archives of Internal*

- Medicine, 162(19), 2217–2222.
<https://doi.org/10.1001/archinte.162.19.2217>
- Kim, H. J., Koo, H. S., Kim, Y. S., Choi, H. J., & Kim, S. W. (2017). Association of testosterone, SHBG, and IGF-I with bone parameters in Korean men ≥ 50 . *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 35, 659–667. <https://doi.org/10.1007/s00774-016-0803-2>
- Kuliczowska-Płaksej, J., Zdrojowy-Wełna, A., Milewicz, A., & Bolanowski, M. (2024). Diagnosis and therapeutic approach to bone health in hypopituitarism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s11154-024-09884-w>
- Li, J., She, B. Y., He, M. L., Zhang, X., & Tang, Y. (2025). Advances in imaging examination of bone density and bone quality. *Endokrynologia Polska*.
<https://doi.org/10.5603/EP.a2025.0042>
- Li, J., Yuan, N., Wang, H., & Wang, Q. (2022). Advances in clinical application of bone mineral density and bone turnover markers. In *Bone Health and Osteoporosis*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.102950>
- Li, Q., Wang, J., & Zhao, C. (2024). From genomics to metabolomics: Molecular insights into osteoporosis. *Biomedicines*, 12(7), 1285.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines12071285>
- Maggio, M., De Vita, F., Lauretani, F., & Ceda, G. P. (2014). Hormonal treatment of osteoporosis in older men. *Aging Clinical and Experimental Research*, 26(2), 105–110.
<https://doi.org/10.1007/s40520-013-0106-0>
- Maggio, M., Lauretani, F., De Vita, F., Baldi, I., & Ceda, G. P. (2014). Multiple hormonal dysregulation and bone health in older persons. *Current Pharmaceutical Design*, 20(19), 3082–3090. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990310>
- McCormick, R. K. (2007). Osteoporosis: Integrating biomarkers into management of bone fragility. *Alternative Medicine Review*, 12(2), 113–145. [DOI not available]
- Mohamad, N. V., Soelaiman, I. N., & Chin, K. Y. (2016). A concise review of testosterone and bone health. *Clinical Interventions*

- in Aging, 11, 1317–1324.
<https://doi.org/10.2147/CIA.S115472>
- Oduwegwu, E., & Kalhan, A. (2022). Male hypogonadism and osteoporosis: A systematic review. *Journal of Endocrinology & Metabolism Research*, 7(2), 55–68.
- Oduwegwu, S., & Kalhan, A. (2022). Hypogonadism and its impact on bone density in aging men. *Current Osteoporosis Reports*, 20(3), 118–126. <https://doi.org/10.1007/s11914-022-00709-y>
- Ontjes, D. A. (2011). Hormone actions in the regulation of calcium and phosphorus metabolism. In M. J. Weaver & R. Marcus (Eds.), *Diet, Nutrients, and Bone Health* (pp. 221–236). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-061-8_11
- Orwoll, E. S., Bilezikian, J. P., & Vanderschueren, D. (2009). *Osteoporosis in men: The effects of gender on skeletal health*. Academic Press.
- Porcelli, T., & Maffezzoni, F. (2020). Male osteoporosis: Diagnosis and management – should the treatment and the target be the same as for female osteoporosis? *European Journal of Endocrinology*, 183(3), R75–R93.
<https://doi.org/10.1530/EJE-20-0104>
- Rivera-Paredes, B., et al. (2021). Association of GC gene variants with bone mineral density and serum vitamin D binding protein levels in Mexican men and women. *Genes*, 12(8), 1176. <https://doi.org/10.3390/genes12081176>
- Rochira, V., Balestrieri, A., Madeo, B., Zirilli, L., & Carani, C. (2006). Osteoporosis and male age-related hypogonadism: Role of sex steroids on bone (patho)physiology. *European Journal of Endocrinology*, 154(2), 175–185.
<https://doi.org/10.1530/eje.1.02058>
- Rostamzadeh, F., Yeganeh-Hajahmadi, M., Nikpour, M., & Amiri, M. (2025). Klotho–gonadal hormone crosstalk in calcium-phosphate homeostasis. *Biology of Reproduction*.
<https://doi.org/10.1093/biolre/ioae055>
- Ruggiero, C., Rinonapoli, G., Meccariello, L., Falcinelli, C., Bisaccia, M., & Tarantino, U. (2021). Osteoporosis in men: A review of an underestimated bone condition. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 2105.
<https://doi.org/10.3390/ijms22042105>

- Ruggiero, L., Monaco, M. T., & Maggi, S. (2021). Fracture-related mortality in hypogonadal men: Evidence from longitudinal cohorts. *Aging Clinical and Experimental Research*, 33(2), 275–282. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01715-8>
- Russo, V., Chen, R., & Armamento-Villareal, R. (2021). Hypogonadism, type-2 diabetes mellitus, and bone health: A narrative review. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 607240. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.607240>
- Rył, A., Szylińska, A., Jurewicz, A., Rotter, I., & Karakiewicz, B. (2020). Analysis of the relationship between the levels of androgens and biochemical bone markers in men aged 60–75 years. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(1), 106. <https://doi.org/10.3390/ijerph17010106>
- Scanes, C. G. (2025). General commentary: Sexual dimorphism for juvenile body weight in lines of chickens selected for 8-week body weight. *Frontiers in Physiology*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1607477>
- Şakar, C., Dönmez, N., & Şentürk, G. (2023). The effect of aerobic exercise on cortisol and thyroid hormones in diabetic rats: Experimental research. *Türkiye Klinikleri Journal of Sports Sciences*, 15(3), 162–169. <https://doi.org/10.5336/sportsci.2023-96652>
- Tenuta, M., Hasenmajer, V., Gianfrilli, D., Lenzi, A., & Sbardella, E. (2025). Testosterone and male bone health: A puzzle of interactions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 110(7), e2121–e2135. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae733>
- Texas Back Institute. (2023). Are more men getting osteoporosis? Retrieved from <https://texasback.com/are-more-men-getting-osteoporosis/>
- Vescini, F., Chiodini, I., Falchetti, A., Palermo, A., Salcuni, A. S., Bonadonna, S., De Geronimo, V., Cesareo, R., Giovanelli, L., Brigo, M., Bertoldo, F., Scillitani, A., & Gennari, L. (2021). Management of osteoporosis in men: A narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13640. <https://doi.org/10.3390/ijms222413640>

- Vilaca, T., Eastell, R., & Schini, M. (2022). Osteoporosis in men. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 10(4), 273–283. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00012-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00012-2)
- Wang, J., Xue, M., Hu, Y., Liu, X., & Zhang, W. (2024). Proteomic insights into osteoporosis: Diagnostic markers and therapeutic targets. *Biomolecules*, 14(5), 554. <https://doi.org/10.3390/biom14050554>
- Wheater, G., Elshahaly, M., Tuck, S. P., & Datta, H. K. (2013). The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *Journal of Translational Medicine*, 11, 201. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-201>
- Wu, H., Sun, Z., Tong, L., Wang, Y., Yan, H., & Sun, Z. (2021). Bibliometric analysis of global research trends on male osteoporosis. *Archives of Osteoporosis*, 16, 88. <https://doi.org/10.1007/s11657-021-00923-w>
- Zhu, B., Hu, S., Guo, J., Dong, Z., Dong, Y., & Li, F. (2023). Differences in global exposure, mortality and disability of low bone mineral density between men and women. *BMC Public Health*, 23, 1594. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16548-z>

BÖLÜM 2

BABALIK DAVRANIŞININ FİZYOLOJİK TEMELİ

1. Dilek KUZAY AKSOY¹

Gebelik, her kadın için bireysel ve sosyal boyutta birçok değişikliğe yol açan doğal bir yaşam krizidir. Baba adaylarında ise biyolojik süreç yaşanmamasına rağmen, yeni role uyum sağlamada bazı fizyolojik ve psikolojik değişimler olmaktadır (Barclay, Lupton, 1999: 29(4), Cassel: 1976; 104)

Yeni anne olan dişide bebek doğar doğmaz davranış değişiklikleri gözlenir. Bu davranışlar bebeğin derhal bakımını ve korunmasını temin eden davranışlardır ve “annelik davranışı” olarak isimlendirilir. Annelik çok tipik davranış kalıplarının sergilendiği fizyolojik bir durumdur. Memelilerde türün devam edebilmesi tamamen bebeğin anneye bağımlı olduğu belli bir dönemde ayrıntılı annelik hizmetinin ona sunulmasına bağlıdır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-1460-9883

Babaların gebeliğe ve eşine karşı farklı tepkileri olabilmektedir. Bazı erkeklerde eşleri ile duygusal olarak ilgilenme, eşinin rahatını sağlama, gebelik, doğum ve ebeveynliğe ait bilgileri araştırma, eşlerinin diyetleri ve dinlenme süreleri ile ilgilenme ve doğumda rehberlik etme şeklinde

davranışlar gözlenebilmektedir (Barlett Edward, 2004:1(2), Dellman, 2004: 17(3)).

Antropoloji alanındaki vaka çalışmaları, eşleri gebe kalan erkeklerin, bir süre sonra gebelik belirtileri yaşadığından söz etmektedir. Bazı kültürlerde “Sempatik Gebelik-Couvade” olarak adlandırılan bu sendrom, babalığın kabulünün sembolik bir ifadesi olarak onaylanmış ve öğrenilmiş sosyal bir davranış olarak antropologlar tarafından kayıtlara geçmiştir (Khanobdee ve Sukratanachaiyakul, 1993: 30(2), Finnbogadóttir vd., 2003; 19(2), Mason ve Elwood, 1995: 32(2))

Baba adaylarının babalık rolüne hazırlığı gebelikte başlasa da bu duygusal durum kadınıninki kadar güçlü değildir. Kadınların hormonal değişiklikler nedeniyle gebeliğe uyumunun daha kolay olduğu görülmektedir. Storey ve arkadaşlarının gebelerin eşlerinin gebelik süresince hormonal değişiklerini inceleyen çalışmasında, babaların kortizol ve diğer bazı hormon seviyelerinde yükselme olduğunu bildirmişlerdir. Bu yükselmenin sebebinin bilinmemesine rağmen gebeliğin, babalar üzerinde büyük değişime neden olduğu ileri sürülmüştür (Storey vd., 2000: 21(2)).

Babalık davranışı memelilerin bir kısmında, özellikle de tek eşli olan hayvanlarda gözlenmektedir. Babalık davranışının faydası çocuğun yaşama şansının artışıdır. Babalık davranışlarının altında da annelik davranışlarını yöneten beyin yolaklarının olduğu sanılmaktadır. Anneliğin nöroendokrin yolakları babalarda da mevcuttur ve etkindir. Bu davranışların aslında önceden beri beyinde paket programlar olarak mevcut bulunduğu, ancak bir çocukla

ilgilendikten sonra harekete geçtikleri düşünülmektedir. Erkek sıçanlar doğumdan sonraki saatlerde yavruya saldırırlar, ancak birkaç günlük yavruyla beraber bulunma döneminden sonra anneliğe benzer davranışlar (yalama, yuvadan uzaklaşmaları geri getirme) geliştirirler. (Wynne-Edwards ve Reburn, 2000: 1;15(11))

Annelikle ilişkili başlıca beyin yapıları: Medial Prefrontal Korteks, Medial Orbitofrontal Korteks, Anterior Singulat, Talamosingulat Yolak, Stria Terminalisin Bed Nükleusu (BNST), Lokus seruleus (LS), Hipotalamusun Medial Preoptik Alanı (MPOA), Ventral Medial Çekirdeği (VMN), Paraventriküler Çekirdeği (PVN), Ventral Tegmental Alan (VTA) ve İlişkili Dopaminerjik Ödül Sistemi'dir. Östrojen, prolaktin ve oksitosin, Hipotalamus'un Medial preoptik alanındaki (MPOA) reseptörlerine bağlanarak emzirme, yuva yapma gibi annelik davranışını uyarmaktadır. Bu alan lezyonunda annelik davranışı tamamen ortadan kalkmaktadır. Ayrıca östrojen, prolaktin ve norepinefrin MPOA ve Ventral tegmental alanda hücre içi transkripsiyon faktörü CREB'i (cAMP ye cevap veren elementi bağlayan protein) artırmak suretiyle annelik davranışını tetikler (Bartels ve Zeki, 2004: 21(3), Brunton ve Russell, 2008: 9(1), Jin vd., 2005:133(3), Swain vd., 2007).

Babalık davranışı daha çok prolaktinle ilişkilidir. Bebek doğduktan sonra babalarda prolaktin yükselmekte ve babalık davranışını başlatmaktadır. Deneyimli babalarda prolaktin hep yüksek kalmakta, böylece deneyimli babalar her an babalık davranışı sergilemeye hazır bulunmaktadırlar (Wynne-Edwards ve Reburn, 2000: 1;15(11)). Storey ve arkadaşları 20-24 aylık çocukları bulunan babalar ile yaptıkları çalışmada, babaların çocuklarını görmeden geçirdikleri gün sonrasında prolaktin seviyelerinin arttığını bildirmişlerdir (Storey vd., 2000: 21(2)).

Bunun dışında babalık davranışında testosteron da önemlidir. Testosteron genel olarak babalık davranışını azaltmaktadır. Maymunlarda idrar testosteronu azaldıkça babanın yavruya bakımı artmaktadır. İnsanlarda da düşük testosteron düzeyine sahip erkeklerin çocuğun ağlamasına daha fazla tepki verdiği bildirilmiştir (Nunes vd., 2001, Fleming vd., 1997). Erkeklerde genellikle doğumla birlikte testosteron düzeyi düşer. Bu düşüş babanın yenidoğana karşı saldırganlığını azaltmak için, yenidoğana karşı babalık davranışının ve sosyal bağın gelişmesi için gereklidir. Eşlerinin gebelikleri sırasında daha yüksek prolaktin artışı ve daha fazla testosteron düşüşü yaşayan babaların çocuklarına karşı daha şefkatli ve koruyucu oldukları gösterilmiştir. Hatta beklenenden daha fazla prolaktin yükselmesi yaşayan babaların hamilelik belirtileri bile sergileyebilecekleri ileri sürülmektedir (Wynne-Edwards, 2001). Kuzawa ve arkadaşlarının Filipinler’de yaptığı araştırmada 890 erkeğin testosteron ve luteinizan hormon (LH) seviyelerine bakılmış. Evli ve çocuk sahibi olan, çocuklarının bakımına katılan erkeklerde, baba olup evlilik bağı olmayan ve çocuk bakımına katılmayan erkeklerden daha düşük düzeyde testosteron ve LH seviyesi olduğu bulunmuştur (Kuzawa vd., 2009). Babalarda gebeliğin ilk ayından itibaren östradiol seviyesinin de gebeliğin sonuna doğru giderek arttığı bildirilmektedir. Östrojenin babalık davranışını artırıcı bir etki gösterdiği düşünülmektedir (Berg ve Wynne-Edwards, 2001). Progesteron reseptörlerinin uyarılması ise aksine babalarda çocuğa karşı olan saldırganlığı artırmakta, babalık davranışını azaltmaktadır (Schneider vd., 2003).

Gordon ve arkadaşlarının 160 çift ile yürüttükleri çalışmada; ilk bebeklerine sahip olan çiftlerden, postpartum dönemin ilk haftasında ve takip eden altıncı ayda kan örneği alınmış ve oksitosin düzeylerine bakılmıştır. Bu çalışmada; genel olarak oksitosin seviyesinin artarak devam ettiği ve anne-baba arasında bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (Gordon vd., 2010).

Annenin oksitosin seviyesi, bebek dili ile konuşma, bebeğe sevecen dokunma gibi ebeveynlik davranışlarıyla ilişkili bulunmuştur. Oksitosin doğumdan hemen sonra anneliğin başlaması için gereklidir, ancak sürdürülmesinde o kadar önemli değildir. Annenin bebeğiyle geçirdiği süre ile oksitosin seviyesi arasında ilişki bulunmazken; babalarda ise oksitosin seviyesinin bebekle geçirdiği süreyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Leckman vd., 2004, Gordon vd., 2010).

Baba Olmak ve Bilişsel İşlevler

Babalığın bilişsel işlevler açısından babaya faydası da var gibi görünmektedir. Baba olan marmoset maymunlarının baba olmayanlara kıyasla prefrontal korteks, piramidal nöronlarında dendritik uzantıların ve buna paralel olarak beyinde vazopressin V1a reseptör yoğunluğunun artmış olduğu bildirilmiştir (Kozorovitskiy vd., 2006).

Baba Adayları Ve Fiziksel Sağlık

Barlett'in bildirdiğine göre, baba adaylarının fiziksel sağlıkları aylık yapılan görüşmelerle belirlenmiş ve sağlık günlükleri tutturularak sorunlar ve semptomlar kayıt altına alınmıştır. Çalışma sonucunda, baba adaylarının ilk trimesterde daha sık soğuk algınlığı ve gerginlik yaşadığını, bu dönemde kontrolsüz kilo aldıklarını, mide bulantısı yaşadıklarını ve dinlenemediklerini bildirdikleri belirlenmiştir. Hatta ilkel toplumlarda uygulanmakta olan bir geleneğe göre; doğumun ağrısız seyretmesi, anne ve bebeğin kötü ruhlardan korunması için anne doğum yatağına alındığında, baba da başka bir yatağa yatırılmakta ve doğumu burada beklemektedir. Bazı baba adaylarının bu yataklarda eşleri ile özdeşleşerek doğum

ağrılarına benzer ağrılar hissettiklerinden söz edilmektedir (Barlett Edward, 2004).

Ebeveyn Olan Erkekler Ve Fiziksel Sağlık Durumu Arasındaki İlişki

Erkekler arasında ebeveyn olma ile sağlık durumu arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Craig ve arkadaşları, çocukları yaklaşık üç yaş civarında olan 33 baba ile yaptıkları çalışmada, babaların çocukları olduktan sonra diyet ve fiziksel aktivite önerilerine uyma ile alkol kullanma ve riskli davranışlarda azalma gibi olumlu sağlık davranışı kazandıklarını bildirmişlerdir. Daha iyi bir rol model olmaya çalışma, çocuğunun ihtiyaçlarını fark edebilme, çocuğu için baba olarak var olabilme gibi tutumlar kazandıklarını belirtmişlerdir (Verbrugge, 1979, Craig vd., 2010). Hemström 1981-1986 yılları arasında ölen 44.000 İsveçli üzerinde çocuk sayısının mortalite üzerindeki etkilerini araştırmış. Çocuk sahibi olan ve boşanmış erkeklerde, hiç çocuk sahibi olmamış erkeklere oranla mortalite oranlarının daha düşük olduğunu bulmuştur (Hemstrom, 1996).

Bu bulguların tersi olarak, Haynes ve arkadaşlarının yaptığı ve evli 45-65 yaş grubunda babaların koroner arter hastalığına yakalanma riski ile çocuk sayısı arasındaki ilişkinin 10 yıllık bir süreçte izlendiği çalışmada, çocuk sayısı arttıkça babaların hastalanma riskinin arttığı gösterilmiştir (Haynes vd., 1983). Einsenberg ve arkadaşları ise retrospektif olarak 60-79 yaşları arasındaki 4.252 İngiliz erkek ile yaptığı koroner kalp hastalığı gelişmesi ile çocuk sayısı arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmasında, “J” şeklinde bir ilişki bulmuştur. İki çocuk sahibi bir babanın tek çocuk sahibi bir babaya göre kalp krizi geçirme riski çok daha düşük oranda olup ikinci çocuktan sonra eklenen her çocuk için kalp krizi riski %12 kadar artmaktadır (Einsenberg vd., 2011).

Yapılan bazı çalışmalarda ise ebeveyn olmanın sağlığı etkilemediği bulunmuştur.

Kotler ve Wingrad'ın 3.700 kişi ile yaptığı çalışmada birden fazla çocuk sahibi olmanın ve mesleki rollerin mortalite üzerindeki etkileri araştırılmış; mortalite oranlarının kadında ve erkekte çocuk sayısı ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (Kotler ve Wingard, 1989). Hibbard ve Pope'un yaptığı çalışmada 997 erkek 15 yıl süresince izlenmiştir. Bu erkeklerin çocukları ile harcadıkları zaman, babalık rolünden ne kadar memnuniyet duydukları ve çocukları konusunda ne derece endişe duydukları tespit edilmiştir. Analiz edilen hiçbir faktörün erkeğin kalp krizi, felç veya kanser olma ya da ölüm riskini etkilemediği bulunmuştur (Hibbard ve Pope, 1993).

Sonuç olarak bugün artık biliyoruz ki bir bebeğin annesine ihtiyacı olduğu kadar babasına da ihtiyacı vardır. Yapılan pek çok araştırma, baba ile kurulan güvenli bağın olumsuz alışkanlık edinme ve sürdürme süreçlerini önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir (AÇEV-Anne çocuk eğitim vakfı, Türkiye'de İlgili Babalık ve Belirleyicileri, Özet Araştırma Raporu, 2017). Baba, bebekle temas kurmaya devam ettikçe, salgılanmaya devam eden Oksitosin ile kendini ailesine ve bebeğine ait hissedebilir. Yani babalık bağı, doğru geçirilen bir süreç neticesinde oluşur.

KAYNAKÇA

AÇEV-Anne çocuk eğitim vakfı, Türkiye’de İlgili Babalık ve Belirleyicileri, Özet Araştırma Raporu, 2017.

Andreas Bartels, Semir Zeki. (2004). The neural correlates of maternal and romantic love *Neuroimage*, 21(3):1155-66. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.11.003.

Barclay L, Lupton D. (1999). The experiences of new fatherhood: A socio-cultural analysis. *Journal of Advanced Nursing*, 29(4):1013-1020.

Cassel J. (1976). The contribution of the social environment to host resistance. *Am J Epidemiol*, 104:107-123.

Barlett Edward E. (2004). The effects of fatherhood on the health of men: a review of the literature. *The Journal of Men’s Health & Gender*, 1(2):159-169.

Berg SJ, Wynne-Edwards KE. (2001). Changes in testosterone, cortisol, and estradiol levels in men becoming fathers. *Mayo Clin Proc*, 76(6):582-592.

Craig F, Isacco A, Wendy D. (2010). Bartloc men’s health and fatherhood in the Urban Midwestern United States International. *Journal of Men’s Health*, 9(3):161-174.

Dellman T. (2004). The best moment of my life: a literature of fathers experince of childbirth. *Australian Midwifery*, 17(3):20-26.

Einsenberg ML, Park Y, Pletcher MJ. (2011). Fatherhood and the risk of cardiovascular mortality in the NIH-AARP diet and health study. *Human Reproduction*, 26(12):3479-3485.

Finnbogadóttir H, Svalenius E, Persson E. (2003). Expectant first-time fathers’ experiences of pregnancy. *Midwifery*, 19(2):96-105.

Fleming AS, Ruble D, Krieger H et al. (1997). Hormonal and experiential correlates of maternal responsiveness during pregnancy and the puerperium in human mothers. *Horm Behav*, 31(2):145-158.

Gordon I, Zagoory-Sharon O, Leckman JF, Feldman R. (2010). Oxytocin and the development of parenting in humans. *Biological Psychiatry*, 10:1016

Haynes S, Eaker E, Feinleib M. (1983). Spouse behaviour and coronary heart disease in men: prospective results from the Framingham heart study. Concordance of risk factors and the relationship of psychosocial status to coronary incidence. *American Journal of Epidemiology*, 118:1- 22.

Hemstrom O. (1996). Is marriage dissolution linked to differences in mortality risks for men and women? *Journal of Marriage Family*, 58:366- 378.

Hibbard JH, Pope CR. (1993). Quality of social roles as predictors of morbidity and mortality. *Social Science & Medicine*, 36:217-225.

Jin SH, Blendy JA, Thomas SA vd. (2005). Cyclic AMP response element-binding protein is required for normal maternal nurturing behavior. *Neuroscience*, 133(3):647-655.

Khanobdee C, Sukratanachaiyakul V. (1993). Couvade syndrome in expectant Thai fathers. *International Journal of Nursing Studies*, 30(2):125-131.

Kotler P, Wingard DL. (1989). The effect of occupational, marital, and parental roles on mortality: the Alameda County Study. *American Journal of Public Health*, 79:607-612.

Kozorovitskiy Y, Hughes M, Lee K vd. (2006). Fatherhood affects dendritic spines and vasopressin V1a receptors in the primate prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, 9(9):1094-1095.

Kuzawa LG, Muller MN, McDade TW, Feranil AB. (2009). Fatherhood, pairbonding and testosterone in the Philippines. *Hormones Behavior*, 56(4):429-435.

Leckman JF, Feldman R, Swain JE vd. (2004). Primary parental preoccupation: circuits, genes, and the crucial role of the environment. *J Neural Transm*, 111(7):753-771.

Mason C, Elwood R. (1995). Is there a physiological basis for the couvade and onset of paternal care? *International Journal of Nursing Studies*, 32(2):137-148.

Nunes S, Fite JE, Patera KJ vd. (2001). Interactions among paternal behavior, steroid hormones, and parental experience in male marmosets (*Callithrix kuhlii*). *Horm Behav*, 39(1):70-82.

Paula J Brunton, John A Russell. (2008). The expectant brain: adapting for motherhood. *Nat Rev Neurosci*. 9(1):11-25. doi: 10.1038/nrn2280.

Schneider JS, Stone MK, Wynne-Edwards KE vd. (2003). Progesterone receptors mediate male aggression toward infants. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(5):2951-2956.

Storey AE, Walsh CJ, Quinton RL, Wynne-Edwards KE. (2000). Hormonal correlates of paternal responsiveness in new and expectant fathers. *Evolution and Human Behavior: Official Journal of the Human Behavior and Evolution Society*, 21(2):79-95.

Swain JE, Lorberbaum JP, Kose S vd. (2007). Brain basis of early parent-infant interactions: psychology, physiology, and in vivo functional neuroimaging studies. *J Child Psychol Psychiatry*, 48(3-4):262-287.

Verbrugge LM. (1979). Marital status and health. *Journal of Marriage and Family*, 41(2):267-285.

Wynne-Edwards KE. (2001). Hormonal changes in mammalian fathers. *Horm Behav*, 40(2):139-145.

Wynne-Edwards KE, Reburn CJ. (2000). Behavioral endocrinology of mammalian fatherhood. *Trends Ecol Evol.*, 15(11):464-468. doi: 10.1016/S0169-5347(00)01972-8.

BÖLÜM 3

Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Nöronal Sistem Üzerindeki Etkileri¹

Yasin Ali ÇİMEN¹

Giriş

Endokrin bozucu kimyasallar, vücudun hormon sisteminin doğal işleyişini aksatan maddelerdir. İsimleri kulağa uzak gelse de aslında her yerde karşımıza çıkmaktadırlar. Plastik kaplar, şampuanlar, temizlik maddeleri, ambalajlar, tarım ilaçları, hatta içtiğimiz su bile endokrin bozucuların potansiyel kaynağıdır. Sanayide üretim hızlandıkça ve tüketim alışkanlıkları değiştikçe bu maddelere gündelik hayattaki temasımız da fark etmeden katlanarak artmaktadır.

Hormon sistemi; büyüme, metabolizma, üreme, stres yanıtı, hatta davranış gibi birçok temel işi yöneten komplike bir ağıdır (Ashwell, 2022). Bu ağ sistemi vücut dışından gelen kimyasallar vasıtasıyla bozulduğunda sonuç sadece “bir hormonun dengesi bozuldu” gibi basit bir durum olmamaktadır. Hücre çoğalması, enerji kullanımı, gen düzeni, nöronal devreler gibi pek çok hayati sistem bu durumdan etkilenmektedir. Bu yüzden endokrin bozucuları

¹ Dr. Öğr. Üyesi/Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Fizyoloji AD., Orcid: 0000-0002-8787-3108

sadece toksikolojiyle açıklamak yetersiz kalmaktadır. Bu toksisiteye sistem biyolojisi, nöro bilim, gelişimsel biyoloji ve halk sağlığı da dahil olmaktadır.

İnsan vücudu nöronal gelişimin hızla devam ettiği fetal dönem ve erken çocukluk yıllarında, dış kimyasal etkilere karşı oldukça hassastır (Grandjean vd., 2008). Bu dönemlerde meydana gelen hormonal dengesizlikler, nöron migrasyonundan sinaptogeneze, miyelinizasyondan nörotransmitter dengelerine kadar geri dönüşü zor yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açabilir (Pinson vd., 2016). Ayrıca beynin birçok bölgesinde bulunan steroid hormon reseptörleri, endokrin bozucular için doğrudan hedeftir. Östrojen reseptörleri, tiroit hormon reseptörleri ve nükleer hormon reseptör ailesi gibi reseptörler üzerinden gerçekleşen sinyal yolağı bozuklukları hem gelişimsel süreçleri hem de erişkin dönemdeki sinaptik plastisiteyi etkileyebilmektedir.

Endokrin bozucuların nöronal etkilerinin araştırılması, son yıllarda büyük ilgi duyulmaya başlamıştır. Biyolojik sistemlerde gözlenen etkilerin nörolojik fonksiyonlara nasıl yansıdığı; davranışsal değişiklikler, bilişsel performans kayıpları, stres yanıtı bozuklukları ve nöropsikiyatrik risklerle ilişkili bulgularla desteklenmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde hızlı endüstriyel dönüşüm, gelişmiş ülkelerde ise yüksek tüketim oranları, küresel ölçekte maruziyet sorununu derinleştirmiştir. Bu nedenle endokrin bozucular, artık yalnızca bilimsel bir çalışma alanı değil, aynı zamanda önemli bir halk sağlığı meselesi olarak ele alınmaktadır.

Bu bölümde, endokrin bozucu kimyasalların genel biyolojik etkileri ve nöronal sisteme özgü mekanizmaları çok yönlü şekilde ele alınarak, moleküler düzeyden davranışsal sonuçlara uzanan tutarlı bir çerçeve sunmak amaçlanmıştır.

Endokrin Bozucu Kimyasalların Kaynakları ve Maruziyet Yolları

Endokrin bozucu kimyasallar, modern yaşamın hemen her katmanına yayılmış durumda ve bireyler bu bileşiklere farkında olmadan, çoklu ve sürekli yollarla maruz kalmaktadırlar. Maruziyet yalnızca endüstriyel alanlarla sınırlı değildir; ev içi ortamlar, kişisel bakım ürünleri, gıda zinciri ve hatta anne karnı bile bu kimyasalların temas ettiği alanlara dönüşmüştür. Bu nedenle, endokrin bozucuların kaynaklarını ve maruz kalma yollarını anlamak, risk değerlendirmesi ve korunma stratejileri açısından kritik öneme sahiptir. Endokrin bozucu kimyasallar, hormonların etkisini engelleyen çevresel maddelerdir ve endokrin etki özelliklerine sahip olduğu tespit edilen yaklaşık 1000 kimyasal madde bulunmaktadır (Yılmaz vd., 2020).

Çevresel Kaynaklar

Endüstriyel faaliyetler, plastik üretimi, tekstil işlemleri, tarımsal ilaç kullanımı ve atık yönetimindeki yetersizlikler, endokrin bozucuların çevreye yayılmasına neden olan en önemli olaylardandır. Plastik retiminde kullanılan bisfenoller, PVC'deki ftalatlar, yangın geciktirici olarak kullanılan polibromlu bifenil eter, zemin, halı ve tekstil kaplamalarında bulunan Perfloroalkil ve polifloroalkil grubu bileşikler çevrede yıllarca kalabilen maddelerdir. Toprak ve su kaynaklarına yayılan bu kimyasallar ekosistemde biyobirikime yol açarak besin zinciri boyunca canlıdan canlıya taşınmaktadırlar (Chen vd., 2022). Özellikle suda çözünürlüğü düşük, yağda yüksek çözünen bu maddeler balık, süt ürünleri ve et yoluyla insan metabolizmasına kadar rahatlıkla geçebilmektedir (Peivasteh-Roudsari vd., 2023). Endokrin bozucu kimyasalların çevreye salınması, bunların besin zincirlerine girmesine ve nihayetinde insan tüketimi ile sonuçlanır (Connolly, 2009). Bu durumda maruz kalma risklerini değerlendirmek için endokrin bozucu kimyasalların kaynaklarını, akıbetini ve bulaşma yollarını anlamayı kritik hale getirmektedir.

Gıdalar ve Gıda Ambalajları

Gıda kaynaklı maruziyet, insanların en yaygın ve en az fark edilen temas yollarından biridir. Plastik ambalajlardan, konserve kutularının iç kaplamalarından ve ısıtma sırasında kullanılan plastik kaplardan Bisfenol A ve benzeri bileşenlerin gıdaya sızdığı bilinen bir gerçektir (Manzoor vd., 2022). Ftalatlar, özellikle yağlı gıdalara geçiş eğilimindedir; bu nedenle peynir, et ürünleri ve plastik ambalajlı atıştırmalıklar yüksek risk taşır (Marchiandi vd., 2024). Ayrıca besi hayvanlarının pestisit ve tarımsal kimyasallara dolaylı maruziyeti, bu maddelerin hayvansal ürünlerde birikmesine neden olmaktadır (Mnif vd., 2011). Küresel ölçekte yapılan analizler, anne sütünde bile pestisit kalıntılarının saptanabildiğini göstermiştir (Rodríguez-Gómez vd., 2014); bu durum, gıda zincirindeki kalıcılığın düşündüğünden daha ciddi olduğunu gözler önüne sermektedir.

İç Mekân Maruziyeti

Evler, iş yerleri ve kapalı yaşam alanları endokrin bozucu kimyasalların önemli maruziyet ve birikim alanlarıdır. Mobilya kaplamalarında, elektronik cihazlarda ve halılarda kullanılan polibromlu bifenil eter gibi bileşikler zamanla ortama yayılarak toz partiküllerine bağlanır (Rudel vd., 2003). Küçük çocuklar bu tozları soluyarak veya ağız yoluyla alarak yetişkinlere kıyasla daha yüksek maruziyet gösterebilir. Aynı şekilde kişisel bakım ürünlerinde bulunan parabenler, kozmetiklerdeki UV filtreleri ve deodorantlardaki alüminyum bileşikleri günlük uygulamalarla kolayca deri üzerinden emilmektedir. Bu maddeler ciltten geçip sistemik dolaşıma katılabilir, bazıları lipofilik yapıları nedeniyle yağ dokusunda ve beyinde zamanla birikebilir (Yılmaz vd., 2020).

Su Kaynaklı Maruziyet

Atık su arıtma tesislerinin çoğu endokrin bozucuların önemli bir kısmını tamamen filtreleyemediği için, bu maddeler içme sularına düşük konsantrasyonlarda da olsa karışabilir. Özellikle ilaç

metabolitleri, hormon türevleri, sentetik deterjan bileşenleri ve mikro plastik parçacıkları su yollarında kalıcı kirlilik oluşturur. Ftalat ve ağır metal türevleri mikro plastikler üzerlerine yapışarak biyolojik sistemlere giriş yapmaktadır. İçme suyundaki düşük düzeyli bileşikler bile kronik maruziyette ciddi biyolojik etkiler doğurabilir (Benotti vd., 2009; Kasonga vd., 2021).

Deri Yoluyla Maruziyet

Deri geçirgenliği normalde sınırlı olsa da lipofilik yapıya sahip birçok endokrin bozucu doğrudan cilt üzerinden emilebilir (Moss & Cronin, 2002). Kozmetik ürünleri, parfümler, saç bakım ürünleri ve güneş kremleri bu konuda en yaygın kaynaklardır. Parabenler ve triklosan kısa sürede kan dolaşımına geçme kapasitesine sahiptir (Azzouz vd., 2016; Heffernan vd., 2015). Ayrıca tekstil ürünlerinde kullanılan kimyasal kaplamaların deriyle uzun süreli temas hâlinde emilimleri artabilir (Catone vd., 2020).

Anne-Fetus Geçişi ve Erken Yaşam Maruziyeti

Endokrin bozucuların en tehlikeli yönlerinden biri, anneden fetüse yani nesiller arası geçiş riskidir. Plasenta, hormon benzeri yapıları nedeniyle birçok bileşiği ayırt etmekte zorlanmaktadır; bu nedenle Bisfenol A, ftalat metabolitleri, Perfloroalkil ve polifluroalkil bileşikleri ve birçok pestisit türevi fetüse doğrudan geçebilir (Yan vd., 2023). Amniyotik sıvı ve kordon kanında bu kimyasalların tespit edilmesi bunun somut kanıtıdır (Ng vd., 2025; Shekhar vd., 2017). Erken yaşam döneminde maruziyet, özellikle nöronal gelişim üzerinde geri dönüşü olmayan yapısal ve fonksiyonel değişimlere yol açabilir. Anne sütü ise faydaları tartışmasız olmakla birlikte, çevresel kirlilik nedeniyle düşük düzeyde endokrin bozucu kalıntıları içerebilir (Caserta vd., 2018; Padmanabhan vd., 2021).

Solunum Yoluyla Maruziyet

Pestisit püskürtme alanlarında çalışanlar, endüstriyel ortamlardaki işçiler ve evde kullanılan temizlik ürünlerine yoğun maruz kalan bireyler için solunum yoluyla temas önemli bir risk oluşturur. Uçucu organik bileşikler, aerosol hâlindeki temizlik maddeleri ve sentetik koku yayıcılar havayla birlikte solunarak akciğer bariyerini aşabilir (Anderson & Anderson, 1997). Akciğerin geniş yüzey alanı ve yüksek kapiller yoğunluğu, bu kimyasalların hızlı bir şekilde sistemik dolaşıma geçmesine yol açar (Molinari vd., 2024).

Endokrin Bozucu Kimyasalların Biyolojik Sistemler Üzerindeki Genel Etkileri

Endokrin bozucu kimyasallar, vücutta yalnızca hormon dengesini bozan maddeler değildir. Bu kimyasalların etkisi, hücrelerden organ sistemlerine kadar geniş bir alanı kapsar ve organizmanın normal işleyişini çeşitli yollarla etkileyebilir. Birçok durumda, bu maddelerin neden olduğu değişiklikler birden fazla mekanizmanın bir araya gelmesiyle ortaya çıkar ve tek bir belirtiyi sınırlı değildir. Etkiler, hücre metabolizmasından gen ifadelerinin düzenlenmesine, sinyal iletiminden oksidatif strese ve inflamasyon süreçlerine kadar uzanır.

Hormon Düzeyinde Bozulma

Endokrin bozucu kimyasallar hormon sentezini, salgılanmasını, taşınmasını, bağlanmasını ve metabolizmasını bozan ve sonuçta homeostatik mekanizmaları, üremeyi ve gelişimi bozan dışsal etkenlerdir (Annamalai & Namasivayam, 2015). Bu kimyasallar, nanogram düzeylerinde endokrin fonksiyonunu değiştirebilir ve üreme, gelişim ve diğer bozukluklara yol açabilir (Meeker, 2009). Endokrin bozucu kimyasallar, plastik şişeler, kozmetikler ve alev geciktiriciler gibi günlük ürünlerde bulunan ftalatlar, poliklorlu bifeniller, pestisitler, dioksinler, bisfenol A ve perflorlu kimyasallar gibi çok çeşitli maddeleri içerir (Schug vd.,

2011). Erken gelişim döneminde kimyasallara maruz kalmak, normal gelişim süreçlerini bozabilir ve yaşamın ilerleyen yıllarında hastalık duyarlılığını önemli ölçüde değiştirebilir (Schug vd., 2011). Endokrin bozucu kimyasallar, hormonların etkisini engelleyerek veya taklit ederek hormon sinyalizasyonunu bozar ve doğal hormonların sentezini, salgılanmasını, taşınmasını, aktivitesini veya eliminasyonunu değiştirir (Ashraf & Wilson, 2019). İnsan epidemiyoloji çalışmaları, çeşitli endokrin bozucu kimyasallara maruz kalma ile ilişkili olarak değişen hormon seviyelerini bildirmiştir (Meeker, 2009).

Hücrel Sinyal İletimindeki Bozulmalar

Hücreler, çevresel ve içsel uyarılara yanıt vermek için sinyal yolları kullanmaktadırlar. Endokrin bozucu kimyasallar bu yolların işleyişine müdahale edebilir. Endokrin bozucu kimyasallar, çeşitli mekanizmalar yoluyla hücrel sinyal yollarını bozarak çeşitli sağlık sorunlarına neden olabilir. Endokrin bozucu kimyasallar insülin sinyal yollarını ele geçirerek glikoz homeostazını bozabilir ve insülin salgısı ve sinyal iletiminin bozulmasına yol açarak diyabet hastalığına katkıda bulunabilir (Sargis, 2014). Endokrin bozucu kimyasallar, ksenobiyotik maddelerin reseptörlere zayıf agonist veya antagonist gibi tutunduğu ve çoğu zaman doğrusal olmayan bir doz-yanıt ilişkisi gösterdiği bir mekanizma üzerinden etkisini gösterir. Bu süreç, özellikle düşük dozlarda ortaya çıkan rastlantısal biyolojik yanıtlarla karakterize edilen “sinyal toksisitesi” paradigmasıyla açıklanır (Kanno, 2016). Östrojen reseptörü sinyalini hedef alan endokrin bozucu kimyasallar, doğrudan endoplazmik retikulum etkileşimleri, aril hidrokarbon reseptörü gibi transkripsiyon faktörleri aracılığıyla dolaylı etkiler veya östrojen sentezi için kritik olan metabolik enzimleri modüle ederek genomik ve genomik olmayan aktiviteyi değiştirebilir (Shanle & Xu, 2011). Ek olarak, endokrin bozucu kimyasallar kritik gelişim aşamalarında Hedgehog sinyal yollarını bozarak testis ve

yumurtalıklardaki endokrin hücre gelişimini engelleyerek gonadal disgenez ve üreme bozukluklarına neden olabilir (Johansson & Svingen, 2020).

Oksidatif Stres ve İnflamasyon

Endokrin bozucu kimyasallar, özellikle oksidatif stres indüksiyonu olmak üzere birçok mekanizma yoluyla insan sağlığını önemli ölçüde etkiler. Bisfenoller, ftalatlar ve parabenler gibi endokrin bozucu kimyasallar, reaktif oksijen türlerinin üretimini ve lipid peroksidasyonunu artırarak hücrel hasara yol açar (Virant-Klun vd., 2022). Bu kimyasallar, karaciğer ve pankreas gibi metabolik olarak aktif organlarda mitokondriyal disfonksiyona neden olur. Redoks homeostazını bozar, bu da obezite, diyabet ve metabolizmayla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı gibi metabolik hastalıklara katkıda bulunur (Lința vd., 2024). Oksidatif stres mekanizmaları, reseptör bağlanma müdahalesi ve epigenetik değişiklikleri içerir ve hormonal düzenlemeyi ve hücrel fonksiyonu etkiler (del Río Barrera vd., 2025). Erkek üreme sağlığında, endokrin bozucu kimyasallar, oksidatif yollar yoluyla bozulmuş semen kalitesi, artmış DNA hasarı ve yüksek apoptoz ile ilişkilidir (Virant-Klun vd., 2022). Pestisitler de benzer şekilde oksidatif stres parametrelerini etkiler ve hücrel çalışmalarda endokrin bozucu özellikler gösterir (Jabłońska-Trypuć vd., 2017). Bu bulgular, endokrin bozucu kimyasalların oksidatif mekanizmalar yoluyla hücrel bütünlüğü bozduğunu ve yaygın sağlık sorunlarına yol açtığını göstermektedir.

Genetik ve Epigenetik Etkiler

Endokrin bozucu kimyasallar, hormonal sinyal yollarını bozan ve önemli genetik ve epigenetik etkilere neden olabilen, her yerde bulunan çevresel kirleticilerdir (Alavian-Ghavanini & Rüegg, 2018). Bu kimyasallar, DNA dizisini değiştirmeden DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları dahil olmak üzere

epigenetik işaretleri etkiler ve gen ekspresyon modellerini etkiler (Alavian-Ghavanini & Rüegg, 2018). Erken yaşlarda endokrin bozucu kimyasallara maruz kalmak, obezite, diyabet, kanser, kardiyovasküler disfonksiyon ve üreme bozuklukları gibi çeşitli hastalıklara daha yatkın olmakla ilişkilendirilmiştir (Alavian-Ghavanini & Rüegg, 2018; Schug vd., 2011; Shahidehnia, 2016). Özellikle endişe verici olan, bu epigenetik değişikliklerin nesiller arası aktarımıdır; endokrin bozucu kimyasalların neden olduğu değişiklikler sonraki nesillere aktarılabilir ve çocukların sağlığını etkileyebilir (Alavian-Ghavanini & Rüegg, 2018; Shahidehnia, 2016). Kadın üreme sistemleri özellikle savunmasızdır, çünkü endokrin bozucu kimyasallar doğrudan yumurtalıkları hedef alabilir ve oositlerdeki epigenetik mekanizmaları değiştirebilir (Zama & Uzumcu, 2010). Son 70 yılda çevresel kimyasal kirleticilerdeki hızlı artış, risk değerlendirmesi için bu epigenetik programlama bozukluklarını anlamayı kritik hale getirmiştir (Jacobs vd., 2017).

Klinik Yansımalar

Biyolojik sistemlerde meydana gelen bu değişimler klinik olarak da kendini gösterebilir. Maruziyet ile üreme bozuklukları, tiroid fonksiyon bozukluğu, obezite ve diyabetle ilgili endişeler bulunmaktadır. Hayvan modelleri, klinik gözlemler ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, endokrin bozucu kimyasalların erkek ve kadın üremesi, meme gelişimi ve kanseri, prostat kanseri, nöroendokrinoloji, metabolizma ve kardiyovasküler sağlık üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir (Diamanti-Kandarakis vd., 2010). Gelişim sırasında endokrin bozucu kimyasallara maruz kalmak, üreme sistemleri ve nöro-davranışsal işlevler üzerinde kalıcı etkiler oluşturabilir (Poongothai vd., 2007). Klinik farmakologlar, endokrin bozucu kimyasal maruziyeti ile ilgili halk sağlığı sorunlarını ele almak için risk değerlendirme, hasta eğitimi ve disiplinler arası iş birliğinde önemli bir rol oynamaktadır (Lathers, 2002).

Endokrin Bozucu Kimyasalların Nöronal Gelişim Üzerindeki Etkileri

Nöronal gelişim, organizmanın yaşam boyu bilişsel ve davranışsal kapasitesini belirleyen kritik bir süreçtir. Bu süreç, hücre çoğalması, farklılaşması, göç etmesi, sinaptik bağlantı kurması ve miyelinizasyon gibi aşamalardan oluşur. Endokrin bozucu kimyasallar, bu süreçlerin her birini doğrudan veya dolaylı yollarla etkileyebilir. Özellikle fetal dönem ve erken çocukluk, hormon sinyalleri ile yönlendirilen bu gelişim evrelerinde yaşanan bozulmalar, geri dönüşü zor değişikliklere yol açar. Endokrin bozucu kimyasallar, özellikle beynin hormonal müdahaleye karşı oldukça savunmasız olduğu kritik gelişim dönemlerinde nöronal gelişim için önemli riskler oluşturur (Pinson vd., 2016). Bisfenol A, poliklorlu bifeniller, polibromlu difenil eterler ve organofosfatlar dahil olmak üzere endokrin bozucu kimyasallara gebelik ve perinatal maruziyet, hem insan kohort çalışmalarında hem de hayvan modellerinde değişmiş nörogelişimsel sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Özel & Rüegg, 2023; Yesildemir & Celik, 2023). Bu kimyasallar, dopaminerjik nöronlar ve hipokampal plastisite dahil olmak üzere birden fazla nöronal sistemi etkileyerek bozulmuş bilişsel işleve, hafıza eksikliklerine ve değişmiş sosyal davranışlara yol açar (Masuo & Ishido, 2011). Endokrin bozucu kimyasallar, beyin gelişimi için çok önemli olan tiroid hormonu sinyalleşmesini ve cinsiyet hormonu yolaklarını bozar (Özel & Rüegg, 2023). Ayrıca, beyin yapısındaki normal cinsiyet farklılıklarını ortadan kaldırabilir ve ilerleyen yaşlarda nörodejeneratif bozukluklara katkıda bulunabilir (Masuo & Ishido, 2011).

Nöron Göçü ve Hücre Farklılaşması Üzerindeki Etkiler

Gelişmekte olan beyin, farklı bölgelerdeki nöronların doğru yerlere göç etmesini gerektirir. Endokrin bozucu kimyasallar, östrojen ve tiroid hormonu gibi hormonların işlevlerini bozarak nöron göçünü engelleyebilir. Sonuç olarak, bazı beyin bölgelerinde

hücre yoğunluğu normalden farklı olabilir, bu da bilişsel fonksiyonlarda bozulmalara yol açabilir. Ayrıca hücre farklılaşması da etkilenir; yani kök hücrelerin nöron veya glia hücresi olarak gelişimi yanlış yönlenebilir, bu da sinaptik ağların bütünlüğünü bozabilir. Endokrin bozucu kimyasallar, çok sayıda mekanizma yoluyla nöronal göçü ve hücre farklılaşmasını önemli ölçüde etkiler (Schreiber vd., 2010). Bisfenol A ve nonilfenole düşük konsantrasyonlarda (0,1-100 nM) uzun süre maruz kalmak, PC12 hücrelerinde nöronal farklılaşmayı inhibe eder ve bu etkiler kimyasalın ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra bile devam eder (Nishimura vd., 2014). Polibromlu difenil eterler, tiroid hormonu sinyalini bozarak göç mesafesini azaltır ve nöronlara ve oligodendrositlere farklılaşmayı azaltarak insan nöral progenitör hücrelerinin gelişimini bozar (Schreiber vd., 2010). Prenatal Bisfenol A maruziyeti, farelerde erken embriyonik gelişim sırasında nöronal farklılaşmayı ve göçü hızlandırarak, yetişkinlikte kalıcı anormal neokortikal mimariye ve bozulmuş kortikotalamik projeksiyonlara yol açar (Itoh vd., 2012). Bu etkiler, endokrin bozucu kimyasalların endojen hormonların agonistleri veya antagonistleri olarak potansiyel olarak hareket etmesiyle hem östrojen reseptörüne bağlı hem de bağımsız mekanizmaları içerir (Habauzit vd., 2011). Bu bozulma, normal beyin gelişimi için kritik öneme sahip transkripsiyon mekanizmaları ve sitoplazmik sinyal iletim yollarının bozulmasıyla meydana gelebilir (Rakic vd., 2008).

Sinaptogenez ve Dendritik Yapılar Üzerindeki Bozulmalar

Endokrin bozucu kimyasallar, beyin gelişimi sırasında sinaptogenez ve dendritik yapıları önemli ölçüde bozar (Pinson vd., 2016). Perinatal bisfenol-A maruziyeti, hipokampal piramidal hücrelerde sinaptik yoğunluğu azaltır, sinaptik yarıkları büyütür, aktif bölgeleri kısaltır ve postsinaptik yoğunluğu inceltir (Xu vd., 2013). Bisfenol A ayrıca sinapsin I, PSD-95 ve glutamat reseptörleri

(NMDA ve AMPA) dahil olmak üzere kritik sinaptik proteinlerin ekspresyonunu azaltır, bu da sinaptik plastisitenin bozulduğunu gösterir (Xu vd., 2013). Gelişmekte olan hipokampus, endokrin bozucu kimyasal bozulmasına karşı özellikle savunmasızdır, çünkü cinsiyet hormonları normalde hipokampal hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını, dendritik büyümeyi ve sinaptogenezi düzenler (Lupu vd., 2023). Kalıcı organik kirleticiler de benzer şekilde, bozulmuş kalsiyum ve tiroid hormonu homeostazisi yoluyla dendritik morfolojiyi ve omurga oluşumunu etkiler (Latchney & Majewska, 2021). Endokrin bozucu kimyasallar, normal hormonal devreler tarafından düzenlenen kritik bir sinir mekanizması olan morfolojik sinaptik plastisiteyi hedef alır (Zsarnovszky vd., 2024). Bu bulgular, endokrin bozucu kimyasalların uygun sinaptik fonksiyon ve sinir bağlantısı için gerekli olan temel nörogelişimsel süreçleri bozulduğunu göstermektedir.

Miyelinizasyon Süreçleri Üzerindeki Etkiler

Endokrin bozucu kimyasallar hem gelişmekte olan hem de olgun sinir sistemlerinde miyelinizasyon süreçlerini önemli ölçüde etkiler. Kalıcı organik kirleticiler, bisfenol A, triklosan, ağır metaller, pestisitler ve nikotin gibi maddeler; aksonları saran miyelin kılıfını üreten oligodendrositler ve Schwann hücreleri üzerinde doğrudan etki göstererek nörogelişimsel ya da nörodejeneratif süreçlere zemin hazırlayabilir (Naffaa vd., 2021). Özellikle 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin gibi bazı bileşiklere gebelik döneminde maruz kalınması, deneysel modellerde hem gelişimsel miyelin oluşumunu hem de daha sonraki dönemdeki onarım kapasitesini kalıcı biçimde zayıflatmıştır (Fernández vd., 2010). Tiroid hormonu sistemi, miyelinizasyon dahil beyin gelişiminde kritik bir rol oynar ve birçok endokrin bozucu kimyasallar, hassas zaman aralıklarında nörogelişimsel süreçleri engelleyen tiroid hormonu bozucu bileşikler olarak işlev görür (Gutleb, 2020). Bu tür bozulmalar, sinir devrelerinin sağlıklı şekilde kurulmasını engellediği için uzun

vadede davranışsal ve bilişsel sonuçlara da yansiyabilir (Gore vd., 2019).

Nörotransmitter Dengesi Üzerindeki Bozulmalar

Endokrin bozucu kimyasallar, farklı biyolojik süreçlere müdahale ederek nörotransmitter dengesini ve nörogelişimi belirgin şekilde etkileyebilir. Bisfenol A, poliklorlu bifeniller, organofosfatlar ve polibromlu difenil eterler gibi bu yaygın çevre kirleticileri, hormon biyosentezini, metabolizmasını ve etkisini bozar (Diamanti-Kandarakis vd., 2009). Gelişimin kritik dönemlerinde bu kimyasallara maruz kalmak, nörotransmitter salınımı ve kalsiyum sinyali üzerinde değişikliklere yol açarak sinir ağlarının doğru şekilde kurulmasını engeller; bu etki basit tiroid hormonu eksikliğiyle açıklanamayacak kadar karmaşıktır (Pinson vd., 2016). Gebelikte maruz kalma, beyin gelişimini kalıcı olarak değiştirir ve hormonal sinyalin nöroendokrin kontrolünün bozulmasına ve sinir sistemi fonksiyonunun nörotransmitter kontrolünün değişmesine neden olur (Nesan & Kurrasch, 2020). Dahası, bazı etkilerin yalnızca çocuklukla sınırlı kalmadığı; yetişkinliğe taşındığı ve hatta sonraki nesillerde bile iz bıraktığı rapor edilmiştir (Gore vd., 2019). İnsanlarda yapılan kohort çalışmaları, gebelikte anne ve fetüsün bu maddelere maruziyetiyle nörogelişimsel bozuklukların artan görülme sıklığı arasında anlamlı ilişkiler olduğunu göstermektedir. Hayvan deneyleri ise bu gözlemlerin biyolojik temelini açıklayacak mekanizmaları daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koymaktadır (Nesan & Kurrasch, 2020).

Gelişimsel Bozukluklar ve Klinik Sonuçlar

Endokrin bozucu kimyasallar, hormonal sistemleri bozan ve gelişimsel bozukluklar için önemli riskler oluşturan doğal veya sentetik bileşiklerdir (Yesildemir & Celik, 2023). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocukların yaklaşık %12'si nörogelişimsel bozukluklardan etkilenmektedir ve endokrin bozucu kimyasalların

bu çok faktörlü etiyolojiye katkıda bulunduğuna dair kanıtlar birikmektedir (Schug vd., 2015). Doğum öncesi ve sonrası endokrin bozucu kimyasal maruziyeti, çeşitli mekanizmalar yoluyla fetal büyüme kısıtlaması, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve nörogelişimsel sorunlara neden olabilir (Yesildemir & Celik, 2023). Endokrin bozucu kimyasallar plasenta bariyerini geçerek gelişmekte olan fetal organlara ulaşabilir ve fetüsler ve yenidoğanlar, kritik gelişim süreçlerinde düşük dozlara karşı son derece duyarlıdır (Yesildemir & Celik, 2023). Sistematik incelemeler, perinatal endokrin bozucu kimyasal maruziyetini otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, zihinsel engellilik ve iletişim bozuklukları ile ilişkilendiren birbiriyle örtüşen kanıtlar ortaya koymaktadır (Rivollier vd., 2019). Rahim içi maruziyet, özellikle nörogelişimi etkiler ve yetişkinlikte davranışsal ve nörolojik bozukluklara yol açar, çünkü erken beyin gelişimi büyük ölçüde östrojen tarafından aracılık edilir ve endokrin bozucu kimyasal maruziyetine duyarlıdır (Raja vd., 2022).

Sonuç

Endokrin bozucu kimyasallar, vücudun hormon dengesini bozmanın ötesinde, tüm biyolojik sistemlerin işleyişini etkileyebilen maddelerdir. Hücre düzeyinde başlayan bu etkiler, organ fonksiyonlarına ve zamanla davranışsal sonuçlara kadar uzanabilir. Merkezi sinir sistemi, hormon sinyalleriyle yakından ilişkili ve gelişimsel olarak hassas olduğu için diğer organ sistemlerine göre bu kimyasallara karşı daha savunmasızdır.

Sinir sisteminde ortaya çıkan bozulmalar, yalnızca tek bir mekanizmaya bağlı değildir. Sinaptik bağlantıların kurulması, dendritik yapının şekillenmesi, miyelin kılıfın oluşması ve nörotransmitterlerin dengesi bu maddelerden doğrudan etkilenebilir. Özellikle erken yaşam dönemlerinde maruz kalındığında, bu değişiklikler ileriki yaşlarda öğrenme, bellek, duygu düzenleme ve

sosyal davranışlar üzerinde kalıcı izler bırakabilir. Buna ek olarak metabolik ve bağışıklık sistemlerinde meydana gelen değişiklikler, organizmanın genel sağlığını zayıflatabilir ve hem fiziksel hem de davranışsal işlevlerde uzun vadeli sorunlara yol açabilir.

Bu nedenle, endokrin bozucu kimyasallara maruziyetin sınırlandırılması ve önlenmesi hem bireysel hem de toplumsal sağlık açısından büyük önem taşır. Bilim insanlarının yürüttüğü araştırmalar, bu maddelerin etkilerini tam olarak anlamak için hücresel, moleküler ve sistem düzeyinde bütüncül çalışmalar yapılması gerektiğini göstermektedir. Özellikle gelişim dönemlerinde alınacak önlemler, nöronal gelişim ve genel sağlık üzerinde kalıcı olumlu etkiler oluşturabilir.

Sonuç olarak, endokrin bozucu kimyasallar yalnızca çevresel bir sorun olarak görülmemelidir; bunlar aynı zamanda halk sağlığı ve nörobilim açısından dikkatle ele alınması gereken, çözümü gereken bir sorun olarak değerlendirilmeli ve bilimsel çalışmalarla desteklenen önlemler hayata geçirilmelidir.

Kaynakça

Alavian-Ghavanini, A., & Rüegg, J. (2018). Understanding epigenetic effects of endocrine disrupting chemicals: from mechanisms to novel test methods. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 122(1), 38-45. Doi:10.1111/bcpt.12878

Anderson, R. C., & Anderson, J. H. (1997). Toxic effects of air freshener emissions. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 52(6), 433-441. Doi:10.1080/00039899709602222

Annamalai, J., & Namasivayam, V. (2015). Endocrine disrupting chemicals in the atmosphere: their effects on humans and wildlife. *Environment international*, 76, 78-97. Doi: 10.1016/j.envint.2014.12.006

Ashraf, M. A., & Wilson, M. (2019). Endocrine Disrupting Chemicals: Sources, Effects and Treatments. *Acta Chemica Malaysia*, 3(2), 39-47. Doi:10.2478/acmy-2019-0010

Ashwell, E. (2022). The endocrine system and associated disorders. *British Journal of Nursing*, 31(6), 316-320. Doi:10.12968/bjon.2022.31.6.316

Azzouz, A., Rascón, A. J., & Ballesteros, E. (2016). Simultaneous determination of parabens, alkylphenols, phenylphenols, bisphenol A and triclosan in human urine, blood and breast milk by continuous solid-phase extraction and gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 119, 16-26. Doi: 10.1016/j.jpba.2015.11.024

Benotti, M. J., Trenholm, R. A., Vanderford, B. J., Holady, J. C., Stanford, B. D., & Snyder, S. A. (2009). Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in US drinking water. *Environmental science & technology*, 43(3), 597-603. Doi:10.1021/es801845a

Caserta, D., Pegoraro, S., Mallozzi, M., Di Benedetto, L., Colicino, E., Lionetto, L., & Simmaco, M. (2018). Maternal exposure to endocrine disruptors and placental transmission: a pilot study. *Gynecological Endocrinology*, 34(11), 1001-1004. Doi:10.1080/09513590.2018.1473362

Catone, T., Attias, L., & Mantovani, A. (2020). Endocrine Disrupting Chemicals in clothing and cosmetics. In T. C. L. A. A. Mantovani (Ed.), *Challenges in Endocrine Disruptor Toxicology and Risk Assessment* (pp. 389-407). Doi:10.1039/9781839160738-00389

Chen, Y., Yang, J., Yao, B., Zhi, D., Luo, L., & Zhou, Y. (2022). Endocrine disrupting chemicals in the environment: Environmental sources, biological effects, remediation techniques, and perspective. *Environmental Pollution*, 310, 119918. Doi: 10.1016/j.envpol.2022.119918

Connolly, L. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: origins, fates and transmission into the food chain. In *Endocrine-Disrupting Chemicals in Food* (pp. 103-125). Elsevier. Doi:10.1533/9781845695743.2.103

del Río Barrera, T., Ledesma, K. N. Z., Hernández, M. A., Chávez, K. R., Barajas, A. F. A., Vázquez, D. P. A., Santiago, G. G., Castro, A. A., & Barrera, T. D. R. (2025). Endocrine Disruptors and Their Impact on Quality of Life: A Literature Review. *Cureus*, 17(5). Doi:10.7759/cureus.83890

Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T., & Gore, A. C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*, 30(4), 293-342. Doi:10.1210/er.2009-0002

Diamanti-Kandarakis, E., Palioura, E., Kandarakis, S., & Koutsilieris, M. (2010). The impact of endocrine disruptors on endocrine targets. *Hormone and Metabolic Research*, 42(08), 543-552. Doi:10.1055/s-0030-1252034

Fernández, M., Paradisi, M., D'Intino, G., Del Vecchio, G., Sivilia, S., Giardino, L., & Calza, L. (2010). A single prenatal exposure to the endocrine disruptor 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters developmental myelination and remyelination potential in the rat brain. *Journal of neurochemistry*, 115(4), 897-909. Doi:10.1111/j.1471-4159.2010.06974.x

Gore, A. C., Krishnan, K., & Reilly, M. P. (2019). Endocrine-disrupting chemicals: Effects on neuroendocrine systems and the neurobiology of social behavior. *Hormones and Behavior*, 111, 7-22. Doi: 10.1016/j.yhbeh.2018.11.006

Grandjean, P., Bellinger, D., Bergman, Å., Cordier, S., Davey-Smith, G., Eskenazi, B., Gee, D., Gray, K., Hanson, M., & Van Den Hazel, P. (2008). The faroes statement: human health effects of developmental exposure to chemicals in our environment.

Gutleb, A. (2020). Pathways of ED-induced Neuro-developmental Disturbances: An Overview. In A. C. Gutleb (Ed.), *Challenges in Endocrine Disruptor Toxicology and Risk Assessment* (pp. 235-267). Doi:10.1039/9781839160738-00235

Habauzit, D., Flouriot, G., Pakdel, F., & Saligaut, C. (2011). Effects of estrogens and endocrine-disrupting chemicals on cell differentiation–survival–proliferation in brain: contributions of neuronal cell lines. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 14(5-7), 300-327. Doi:10.1080/10937404.2011.578554

Heffernan, A., Baduel, C., Toms, L., Calafat, A., Ye, X., Hobson, P., Broomhall, S., & Mueller, J. (2015). Use of pooled samples to assess human exposure to parabens, benzophenone-3 and triclosan in Queensland, Australia. *Environment international*, 85, 77-83. Doi: 10.1016/j.envint.2015.09.001

Itoh, K., Yaoi, T., & Fushiki, S. (2012). Bisphenol A, an endocrine-disrupting chemical, and brain development. *Neuropathology*, 32(4), 447-457. Doi:10.1111/j.1440-1789.2011.01287.x

Jabłońska-Trypuć, A., Wołejko, E., Wydro, U., & Butarewicz, A. (2017). The impact of pesticides on oxidative stress level in human organism and their activity as an endocrine disruptor. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 52(7), 483-494. Doi:10.1080/03601234.2017.1303322

Jacobs, M. N., Marczylo, E. L., Guerrero-Bosagna, C., & Rüegg, J. (2017). Marked for life: epigenetic effects of endocrine disrupting chemicals. *Annual Review of Environment and Resources*, 42(1), 105-160. Doi:10.1146/annurev-environ-102016-061111

Johansson, H. K., & Svingen, T. (2020). Hedgehog signal disruption, gonadal dysgenesis and reproductive disorders: Is there a link to endocrine disrupting chemicals? *Current Research in Toxicology*, 1, 116-123. Doi: 10.1016/j.crttox.2020.10.001

Kanno, J. (2016). Introduction to the concept of signal toxicity. *The Journal of Toxicological Sciences*, 41(Special), SP105-SP109. Doi:10.2131/jts.41.SP105

Kasonga, T. K., Coetzee, M. A., Kamika, I., Ngole-Jeme, V. M., & Momba, M. N. B. (2021). Endocrine-disruptive chemicals as contaminants of emerging concern in wastewater and surface water: A review. *Journal of Environmental Management*, 277, 111485. Doi: 10.1016/j.jenvman.2020.111485

Latchney, S. E., & Majewska, A. K. (2021). Persistent organic pollutants at the synapse: Shared phenotypes and converging mechanisms of developmental neurotoxicity. *Developmental neurobiology*, 81(5), 623-652. Doi:10.1002/dneu.22825

Lathers, C. M. (2002). Endocrine disruptors: a new scientific role for clinical pharmacologists? Impact on human health, wildlife, and the environment. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 42(1), 7-23. Doi:10.1177/0091270002042001001

Lința, A. V., Lolescu, B. M., Ilie, C. A., Vlad, M., Blidișel, A., Sturza, A., Borza, C., Muntean, D. M., & Crețu, O. M. (2024). Liver and pancreatic toxicity of endocrine-disruptive chemicals: focus on mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *International journal of molecular sciences*, 25(13), 7420. Doi:10.3390/ijms25137420

Lupu, D.-I., Cediul Ulloa, A., & Rüegg, J. (2023). Endocrine-disrupting chemicals and hippocampal development: The role of estrogen and androgen signaling. *Neuroendocrinology*, 113(12), 1193-1214. Doi:10.1159/000531669

Manzoor, M. F., Tariq, T., Fatima, B., Sahar, A., Tariq, F., Munir, S., Khan, S., Nawaz Ranjha, M. M. A., Sameen, A., & Zeng, X.-A. (2022). An insight

into bisphenol A, food exposure and its adverse effects on health: A review. *Frontiers in nutrition*, 9, 1047827. Doi:10.3389/fnut.2022.1047827

Marchiandi, J., Alghamdi, W., Dagnino, S., Green, M. P., & Clarke, B. O. (2024). Exposure to endocrine disrupting chemicals from beverage packaging materials and risk assessment for consumers. *Journal of Hazardous Materials*, 465, 133314. Doi: 10.1016/j.jhazmat.2023.133314

Masuo, Y., & Ishido, M. (2011). Neurotoxicity of endocrine disruptors: possible involvement in brain development and neurodegeneration. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 14(5-7), 346-369. Doi:10.1080/10937404.2011.578557

Meeker, J. (2009). Human epidemiologic studies of exposure to endocrine-disrupting chemicals and altered hormone levels. *Endocrine-Disrupting Chemicals in Food*, 36-57. Doi:10.1533/9781845695743.1.36

Mnif, W., Hassine, A. I. H., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O., & Roig, B. (2011). Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(6), 2265-2303. Doi:10.3390/ijerph8062265

Molinari, F., Franco, G. A., Tranchida, N., Di Paola, R., & Cordaro, M. (2024). Molecular Mechanism of Action of Endocrine-Disrupting Chemicals on the Respiratory System. *International journal of molecular sciences*, 25(23), 12540. Doi:10.3390/ijms252312540

Moss, G. P., & Cronin, M. T. (2002). Quantitative structure–permeability relationships for percutaneous absorption: re-analysis of steroid data. *International journal of pharmaceutics*, 238(1-2), 105-109. DOI:10.1016/S0378-5173(02)00057-1

Naffaa, V., Laprévote, O., & Schang, A.-L. (2021). Effects of endocrine disrupting chemicals on myelin development and diseases. *Neurotoxicology*, 83, 51-68. Doi: 10.1016/j.neuro.2020.12.009

Nesan, D., & Kurrasch, D. M. (2020). Gestational exposure to common endocrine disrupting chemicals and their impact on neurodevelopment and behavior. *Annual review of physiology*, 82(1), 177-202. Doi:10.1146/annurev-physiol-021119-034555

Ng, S., Chen, L.-W., Chen, Z.-Y., Chen, M.-H., Chu, A. H., Godfrey, K. M., Tan, K. H., Gluckman, P. D., Eriksson, J. G., & Yap, F. (2025). Endocrine disrupting chemicals in maternal and umbilical cord plasma and their associations with birthweight in the GUSTO cohort. *Environmental Health*, 24(1), 57. Doi:10.1186/s12940-025-01202-6

Nishimura, Y., Nagao, T., & Fukushima, N. (2014). Long-term pre-exposure of pheochromocytoma PC12 cells to endocrine-disrupting chemicals

influences neuronal differentiation. *Neuroscience letters*, 570, 1-4. Doi: 10.1016/j.neulet.2014.04.014

Özel, F., & Rüegg, J. (2023). Exposure to endocrine-disrupting chemicals and implications for neurodevelopment. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 65(8), 1005-1011. Doi: 10.1111/dmcn.15551

Padmanabhan, V., Song, W., & Puttabyatappa, M. (2021). Praegnatio perturbatio—impact of endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine reviews*, 42(3), 295-353. Doi: 10.1210/endrev/bnaa035

Peivasteh-Roudsari, L., Barzegar-Bafrouei, R., Sharifi, K. A., Azimiasalim, S., Karami, M., Abedinzadeh, S., Asadinezhad, S., Tajdar-Oranj, B., Mahdavi, V., & Alizadeh, A. M. (2023). Origin, dietary exposure, and toxicity of endocrine-disrupting food chemical contaminants: A comprehensive review. *Heliyon*, 9(7). Doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18140

Pinson, A., Bourguignon, J.-P., & Parent, A.-S. (2016). Exposure to endocrine disrupting chemicals and neurodevelopmental alterations. *Andrology*, 4(4), 706-722. Doi:10.1111/andr.12211

Poongothai, S., Ravikrishnan, R., & Murthy, P. (2007). Endocrine disruption and perspective human health implications: a review. *The Internet Journal of Toxicology*, 4(2), 10.1210.

Raja, G. L., Subhashree, K. D., & Kantayya, K. E. (2022). In utero exposure to endocrine disruptors and developmental neurotoxicity: Implications for behavioural and neurological disorders in adult life. *Environmental Research*, 203, 111829. Doi: 10.1016/j.envres.2021.111829

Rakic, P., Hashimoto-Torii, K., & Sarkisian, M. R. (2008). Genetic determinants of neuronal migration in the cerebral cortex. *Cortical Development: Genes and Genetic Abnormalities: Novartis Foundation Symposium* 288,

Rivollier, F., Krebs, M.-O., & Kebir, O. (2019). Perinatal exposure to environmental endocrine disruptors in the emergence of neurodevelopmental psychiatric diseases: a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(8), 1318. Doi:10.3390/ijerph16081318

Rodríguez-Gómez, R., Zafra-Gómez, A., Camino-Sánchez, F., Ballesteros, O., & Navalón, A. (2014). Gas chromatography and ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry methods for the determination of selected endocrine disrupting chemicals in human breast milk after stir-bar sorptive extraction. *Journal of Chromatography a*, 1349, 69-79. Doi: 10.1016/j.chroma.2014.04.100

Rudel, R. A., Camann, D. E., Spengler, J. D., Korn, L. R., & Brody, J. G. (2003). Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental science & technology*, 37(20), 4543-4553. Doi:10.1021/es0264596

Sargis, R. M. (2014). The hijacking of cellular signaling and the diabetes epidemic: mechanisms of environmental disruption of insulin action and glucose homeostasis. *Diabetes & metabolism journal*, 38(1), 13. Doi:10.4093/dmj.2014.38.1.13

Schreiber, T., Gassmann, K., Götz, C., Hübenthal, U., Moors, M., Krause, G., Merk, H. F., Nguyen, N.-H., Scanlan, T. S., & Abel, J. (2010). Polybrominated diphenyl ethers induce developmental neurotoxicity in a human in vitro model: evidence for endocrine disruption. *Environmental health perspectives*, 118(4), 572-578. Doi:10.1289/ehp.0901435

Schug, T. T., Blawas, A. M., Gray, K., Heindel, J. J., & Lawler, C. P. (2015). Elucidating the links between endocrine disruptors and neurodevelopment. *Endocrinology*, 156(6), 1941-1951. Doi:10.1210/en.2014-1734

Schug, T. T., Janesick, A., Blumberg, B., & Heindel, J. J. (2011). Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 127(3-5), 204-215. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.08.007

Shahidehnia, M. (2016). Epigenetic effects of endocrine disrupting chemicals. *J Environ Anal Toxicol*, 6(4), 381. Doi:10.4172/2161-0525.1000381

Shanle, E. K., & Xu, W. (2011). Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: identification and mechanisms of action. *Chemical research in toxicology*, 24(1), 6-19. Doi:10.1021/tx100231n

Shekhar, S., Sood, S., Showkat, S., Lite, C., Chandrasekhar, A., Vairamani, M., Barathi, S., & Santosh, W. (2017). Detection of phenolic endocrine disrupting chemicals (EDCs) from maternal blood plasma and amniotic fluid in Indian population. *General and comparative endocrinology*, 241, 100-107. Doi: 10.1016/j.ygcen.2016.05.025

Virant-Klun, I., Imamovic-Kumalic, S., & Pinter, B. (2022). From oxidative stress to male infertility: review of the associations of endocrine-disrupting chemicals (bisphenols, phthalates, and parabens) with human semen quality. *Antioxidants*, 11(8), 1617. Doi: 10.3390/antiox11081617

Xu, X., Xie, L., Hong, X., Ruan, Q., Lu, H., Zhang, Q., Zhang, G., & Liu, X. (2013). Perinatal exposure to bisphenol-A inhibits synaptogenesis and affects the synaptic morphological development in offspring male mice. *Chemosphere*, 91(8), 1073-1081. Doi: 10.1016/j.chemosphere.2012.12.065

Yan, Y., Guo, F., Liu, K., Ding, R., & Wang, Y. (2023). The effect of endocrine-disrupting chemicals on placental development. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1059854. Doi: 10.3389/fendo.2023.1059854

Yesildemir, O., & Celik, M. N. (2023). Association between pre-and postnatal exposure to endocrine-disrupting chemicals and birth and

neurodevelopmental outcomes: an extensive review. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 67(7), 328. Doi: 10.3345/cep.2023.00941

Yilmaz, B., Terekeci, H., Sandal, S., & Kelestimur, F. (2020). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*, 21(1), 127-147. Doi: 10.1007/s11154-019-09521-z

Zama, A. M., & Uzumcu, M. (2010). Epigenetic effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproduction: an ovarian perspective. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 31(4), 420-439. Doi: 10.1016/j.yfrne.2010.06.003

Zsarnovszky, A., Alymbaeva, D., Jocsak, G., Szabo, C., Schilling-Tóth, B. M., & Kiss, D. S. (2024). Endocrine disrupting effects on morphological synaptic plasticity. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 75, 101157. Doi: 10.1016/j.yfrne.2010.06.003

Bilgilendirme: Metindeki cümle yapılarında akıcılığı sağlamak amacıyla sınırlı dijital düzenleme desteğinden yararlanılmıştır.

BÖLÜM 4

NÖROTROFİK FAKTÖRLER OLARAK GDNF AİLESİ

1. Deniz ÖNAL¹

Giriş

Nörotrofik faktörler, merkezi ve periferik sinir sisteminde hücre sel sağ kalım, farklılaşma ve plastisite gibi kritik süreçleri düzenleyen moleküllerdir[1]. Nörotrofik faktörler hedef hücrelerdeki reseptörleri aracılığıyla çeşitli hücre içi sinyal yolaklarını aktive ederek etki gösterirler[2]. Embriyonik dönemde öncül hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonunu yönlendirerek; aksonal büyüme/yönlenme ve sinaptogenez gibi süreçlerde kritik roller oynamaktadırlar[3]. Ek olarak, nörotrofik faktörler programlanmış hücre ölümü yolaklarını kullanarak sadece işlevsel bağlantıları oluşturabilen nöronların sağ kalımını gerçekleştirmektedir[4]. Erişkin dönemde ise nöronal gelişim üzerindeki etkilerine ek olarak sinaptik plastisitenin modülasyonunda da önemli görevler alırlar[5]. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ile birlikte diğer bir çok nörotrofik faktörün öğrenme ve hafıza ile ilişkili süreçlerde kritik roller

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilimdalı, Orcid: 0000-0002-9604-4539

oynadıklarının belirlenmesi bu faktörlerin sadece gelişimsel değil bilişsel işlevler için de önemli olduklarını kanıtlar niteliktedir [6, 7]. Nörotrofik faktörler, fizyolojik etkilerini çoğunlukla tirozin kinaz reseptörleri (TRK) aracılığıyla gerçekleştirirler[8]. Reseptör aktivasyonunu takiben MAPK/ERK, PI3K/Akt ve PLC γ gibi hücre içi sinyal yolları uyarılır[9-11]. Nörotrofik faktörler, merkezi sinir sistemi (MSS) dışında periferik sinir sistemi, otonom sinir sistemi ve enterik sinir sistemi üzerinde de önemli etkiler göstermektedir. Duyusal nöronların sağkalımı ve ağrı duyusu modülasyon üzerinde de önemli roller üstlenmektedir[12, 13].

Özetle, nörotrofik faktörler embriyonik dönemde nöronal gelişim/dönüşüme önderlik eden, erişkin dönemde ise nöronal bütünlüğü korurken fonksiyonel esnekliğin sürdürülmesine de katkı sunan biyolojik düzenleyicilerdir.

Nörotrofik faktörler arasında glial hücre kökenli nörotrofik faktör (GDNF), özellikle dopaminerjik nöronlar üzerindeki trofik ve düzenleyici etkileri nedeniyle önemlidir[14]. GDNF ilk olarak 1993 yılında, sıçan gliyoma hücre hattı besi ortamında tanımlanamayan bir trofik faktör olarak izole edilmiş ve mezensefalik dopaminerjik nöronların gelişimini desteklediği gösterilmiştir[15, 16]. Bu keşif, Parkinson hastalığı başta olmak üzere çeşitli nörodejeneratif hastalıklar için yeni tedavi yaklaşımlarının önünü açmıştır. GDNF, yalnızca sinir sisteminin normal fonksiyonu için değil, aynı zamanda böbrek gelişimi, enterik innervasyon, spermatogenez ve olfaktör sistem gibi diğer çeşitli vücut bölümlerinde de önemli işlevler üstlenmektedir[17-20]. GDNF ailesi, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) süper ailesi içinde yer alan sinyal molekülleri grubunu temsil eder[21]. Bu aile, yapısal ve fonksiyonel olarak ilişkili, dört proteinden oluşur: GDNF, neurturin (NRTN), artemin (ARTN) ve persephin (PSPN)[22]. GDNF ailesi ligandları da denilen bu moleküller, merkezi ve periferik sinir sistemleri boyunca çeşitli nöronal popülasyonların gelişimi, bakımı ve işlevinde önemli

roller oynar[23]. GDNF ailesi üyeleri ortak olarak; prekürsör protein olarak sentezlenir, proteolitik olarak aktif forma dönüşür ve konservatif olarak korunmuş disülfid köprüleri içeren sistein motiflerine sahiplerdir[22]. Örnek olarak, insan GDNF prekürsörü yaklaşık 211 aminoasit uzunluğunda iken proteolitik süreçler sonucunda ortaya çıkan biyolojik aktif formu ise yaklaşık 134 aminoasit uzunluğundadır[24].

GDNF ailesi üyeleri etkilerini diğer nörotrofik faktörlerden (sinir büyüme faktörü (NGF) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) farklı bir reseptör sistemi üzerinden göstermektedir[25]. Bu moleküller etkilerini iki bileşenli bir reseptör sistemi aracılığıyla gerçekleştirir: membrana bağlı bir ko-reseptör olan GFR α ve transmembran tirozin kinaz reseptörü RET [26]. İnsan genomunda dört GFR α izoformu tanımlanmıştır (GFR α 1–4) ve bu izoformlar özgül GDNF üyelerine yüksek afinite gösterirler: GFR α 1 ile GDNF, GFR α 2 ile Neurturin, GFR α 3 ile Artemin ve GFR α 4 ile de Persephin birbirlerine yüksek afiniteli olarak bağlanırlar[27]. Molekülün bağlanması ile aktifleşen GFR α -ligand kompleksi RET’i dimerize ederek otofosforilasyon sonucunda MAPK/ERK, PI3K/Akt ve PLC γ gibi hücre içi sinyal yollarının uyarılmasını sağlar[28].

Gliyal Hücre Kökenli Nörotrofik Faktör (GDNF)

GDNF, 1993 yılında Lin ve arkadaşları tarafından sıçan glial hücre hattı B49 üzerinde dopaminerjik nöronların sağ kalımı üzerindeki olumlu etkileri sonucu keşfedilmiştir[15]. Bu keşif aynı zamanda yapısal olarak Transforme Edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β) üst ailesine ait yeni bir nörotrofik faktör ailesinin (GDNF ailesi ligandları) de sonraki çalışmalar sayesinde tanımlanmasına kapı araladı[22]. İlk olarak dopaminerjik nöronlar üzerindeki yararlı etkileri ile tanımlanan GDNF’nin motor, duysal, enterik ve noradrenerjik nöronlar üzerinde de düzenleyici görevlerinin

raporlanması bu nörotrofik faktörün yaygın bir etki sistemine sahip olduğunu düşündürmektedir[29-31].

GDNF, GDNF ailesinin özgül fiziksel yapısına zemin hazırlayan disülfid köprüleri içeren sistein motiflerine sahiptir. İnsanda GDNF geni 5. kromozomda yer alır ve 211 amino asitlik bir öncül protein kodlar[32]. Öncül proteinin proteolitik işlemde geçtikten sonra biyolojik aktif dimer formu 134 amino asit büyüklüğündedir. GDNF'nin yüksek afiniteli özgün reseptörü GFR α 1'dir. GFR α 1 reseptör aktivasyonu RET-tirozin kinaz hücre içi sinyal yolağını uyarır. İlginç olarak, yüksek konsantrasyonlarda GDNF'nin GFR α 2'ye de bağlanabildiği raporlanmıştır[33]. GDNF'nin RET-tirozin kinaz hücre içi sinyal yolağına ek olarak fyn kinaz ve fokal adezyon kinaz (FAK) yollarını da uyarabildiğinin tespit edilmesi bu nörotrofik faktörün geniş bir etki yelpazesine sahip olduğunu düşündürmektedir[34, 35].

Sinir sistemi üzerindeki gelişimsel etkilerinin yanı sıra GDNF böbrek organogenezinde de önemli roller oynar[17]. Testislerde spermatogonyel kök hücreler üzerinde etkili olduğu gösterilen GDNF molekülü üreme sistemi üzerinde de etkilidir[20]. Ek olarak, GDNF'nin karaciğer rejenerasyonu, pankreas adacık hücre gelişimi ve kemik metabolizması üzerinde de düzenleyici etkileri olduğu da raporlanmıştır[36-38].

Neurturin (NRTN)

NRTN, 1996 yılında Paul T. Kotzbauer ve arkadaşları tarafından, sempatik nöronların sağ kalımı üzerindeki etkileri dolayısıyla keşfedilmiştir[39]. NRTN aminoasit dizisi olarak GDNF ile %42 oranında benzerlik içermektedir[40]. İnsan NRTN geni, kromozom 19 üzerinde yer alır ve aynı GDNF gibi, öncü olarak üretilip proteolitik işlemde geçtikten sonra biyolojik aktif dimer formuna ulaşır[41]. Neurturin, daha düşük afiniteyle GFR α 1'e de bağlanabilmesine rağmen, yüksek afiniteli olarak GFR α 2'ye

bağlanarak işlev göstermektedir. GDNF ile benzer şekilde NRTN'in hem in vivo hem de in vitro çalışmalar kapsamında orta beyin dopaminerjik nöronlarının sağ kalım ve fonksiyonel bütünlüğü için önemli roller oynadığı gösterilmiştir[42].

Başlangıçta periferik sinir sistemi, enterik sinir sistemi ve duyuşal nöronlar üzerindeki etkileri ile tanımlanan NRTN, MSS üzerinde de kritik roller üstlenmektedir. Dopaminerjik nöronlar, sinaptik gelişim ve plastisite üzerindeki düzenleyici işlevleri NRTN'nin sadece embriyonik gelişim sürecinde değil erişkin dönemde de önemli nörotrofik ve nöroprotektif görevler aldığını kanıtlar niteliktedir[43]. NRTN'nin bahsi geçen nöroprotektif etkilerine dayanarak yapılan çalışmalar Parkinson hastalığı özelinde istatistiksel olarak anlamlı bir başarı ile sonuçlanmamışken, Huntington hastalığı kapsamında özellikle hastalığın erken evrelerinde umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır[44, 45].

Artemin (ARTN)

GDNF ailesinin bir diğer üyesi olan ve literatür kapsamında Enovin veya Neublastin olarak da bilinen ARTN, 1998 yılında keşfedilmiştir[46]. İlk olarak sıçan beyinde sempatik nöronların sağ kalımı üzerindeki etkileri üzerinden tanımlanan ARTN, nöronal göç, aksonal destek ve rejenerasyon kapsamında aldığı önemli rollerin de keşfedilmesiyle önemini kanıtlamıştır[47-49]. ARTN'nin aynı zamanda ağrı patolojisi, metastatik ve invazif kanser süreçlerinde de rol aldığının tespit edilmesi bu iki uç yönlü nörotrofik faktörün daha ilgi çekici olmasını sağlamaktadır[50-52]. Aminoasit düzeyinde GDNF ile yaklaşık %36-40, NRTN ile ise %42 benzerlik gösteren ARTN, insanda 1.kromozomun (1p32-p33) kısa kolunda yer alır[41, 46]. GDNF ailesinin diğer üyelerine benzer şekilde ko-reseptör sistemi ($GFR\alpha$ + RET tirozin kinaz) kullanan ARTN'nin özgül reseptör alt tipi $GFR\alpha 3$ 'dür. $GFR\alpha 3$ reseptörünün embriyonik ve yetişkin dönemde özellikle periferik duyuşal ve sempatik

nöronlarda, schwann hücrelerinde ve düşük de olsa MSS’de ifade edildiği gösterilmiştir[47, 53]. Schwann hücreleri ve sempatik nöronlar üzerindeki etkileri ARTN’nin nöronal göç ve akson hedeflemesi üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Artemin veya GFR α 3 eksikliğinin sempatik gangliyonların miktarında azalma ile karakterize sempatik invazyon bozukluklarına sebep olduğu bahsi geçen etkilerini kanıtlar niteliktedir[47, 54]. Ek olarak, ARTN’nin GDNF ailesinin diğer üyeleri gibi duyuşal nöronlar ve özellikle ağrı ve sıcaklık duyusu üzerinde de düzenleyici etkiler gösterdiği de rapor edilmiştir[52, 55]. ARTN’nin MSS özelindeki rolleri GDNF ailesinin diğer üyelerine kıyasla daha az olsa da çeşitli dopaminerjik ve serotonerjik motor nöronlarda GFR α 3 ifadesi tespit edilmiştir[46, 54, 56].

Persephin (PSPN)

Persephin (PSPN), 1998 yılında Jeffrey Milbrandt ve çalışma arkadaşları tarafından bir protein veribankasında yapılan homoloji taraması sırasında keşfedildi[57]. GDNF ailesinin diğer üyelerine benzer biçimde orta beyin dopaminerjik nöronlarının sağ kalımı üzerindeki etkileri tespit edilmiş olsa da ailenin diğer üyelerinin aksine periferik duyuşal nöronlar ile birlikte sempatik sistem nöronları üzerinde belirgin etkisi olmadığı görülmüştür[58].

Aminoasit dizilimi bakımından GDNF ile yaklaşık %40, NRTN ile %38, ARTN ile ise %42 benzerlik göstermektedir[59]. PSPN’nin özgül reseptörü GFR α 4’dür[60]. Fakat, PSPN’nin hücre içi sinyal yolağı olan RET-tirozin kinaz yolaklarını GFR α 4’e bağlanmaksızın aktive ettiğini gösteren çalışmalar bu nörotrofik faktörün farklı düzenleyici süreçler üzerinde oynayabileceği olası rolleri düşündürmektedir[61]. Ek olarak, PSPN’nin düşük afiniteli de olsa GFR α 1 reseptörlerine de bağlanabildiği ve sonuç olarak hücre içi sinyal yolaklarını aktive edebildiğinin raporlanması bu nörotrofik faktörün alternative gelişimsel/düzenleyici süreçlerde de

alabileceği olası rolleri düşündürmektedir[62]. En belirgin özelliği substantia nigradaki dopaminerjik nöronları korumak olan PSPN'nin, spinal motor nöronların sağ kalımı üzerine de belirgin etkileri olduğu raporlanmıştır[63]. Diğer GDNF ailesi üyeleri aksine PSPN'nin tiroid foliküler hücrelerinde de ifade edildiğinin raporlanması bu nörotrofik faktörün endokrin sistem üzerinde oynayabileceği olası roller düşündürmektedir[64, 65].

Kaynakça

1. Lewin, G.R. and B.D. Carter, *Neurotrophic factors*. 2014: Springer.
2. Skaper, S.D., *Neurotrophic factors: an overview*. *Neurotrophic factors: methods and protocols*, 2017: p. 1-17.
3. Chen, Y., et al., *Progenitor proliferation in the adult hippocampus and substantia nigra induced by glial cell line-derived neurotrophic factor*. *Experimental neurology*, 2005. **196**(1): p. 87-95.
4. Thoenen, H., et al. *Neurotrophic factors and neuronal death*. in *Ciba Foundation Symposium 126-Selective Neuronal Death: Selective Neuronal Death: Ciba Foundation Symposium 126*. 2007. Wiley Online Library.
5. Waterhouse, E.G. and B. Xu, *New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity*. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2009. **42**(2): p. 81-89.
6. Yamada, K., M. Mizuno, and T. Nabeshima, *Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory*. *Life sciences*, 2002. **70**(7): p. 735-744.
7. Miranda, M., et al., *Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain*. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2019. **13**: p. 472800.
8. Reichardt, L.F. and I. Farinas, *Neurotrophic factors and their receptors*. *Molecular and cellular approaches to neural development*. New York: Oxford University Press. p, 1997: p. 220-263.

9. Chen, T., et al., *Brain-derived neurotrophic factor increases synaptic protein levels via the MAPK/Erk signaling pathway and Nrf2/Trx axis following the transplantation of neural stem cells in a rat model of traumatic brain injury*. *Neurochemical Research*, 2017. **42**(11): p. 3073-3083.
10. Chen, A., et al., *Neuroprotective effect of brain-derived neurotrophic factor mediated by autophagy through the PI3K/Akt/mTOR pathway*. *Molecular medicine reports*, 2013. **8**(4): p. 1011-1016.
11. Berghuis, P., et al., *Brain-derived neurotrophic factor selectively regulates dendritogenesis of parvalbumin-containing interneurons in the main olfactory bulb through the PLC γ pathway*. *Journal of neurobiology*, 2006. **66**(13): p. 1437-1451.
12. Lindsay, R.M., *Role of neurotrophins and trk receptors in the development and maintenance of sensory neurons: an overview*. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 1996. **351**(1338): p. 365-373.
13. Merighi, A., *Brain-derived neurotrophic factor, nociception, and pain*. *Biomolecules*, 2024. **14**(5): p. 539.
14. Choi-Lundberg, D.L., et al., *Dopaminergic neurons protected from degeneration by GDNF gene therapy*. *Science*, 1997. **275**(5301): p. 838-841.
15. Lin, L.-F.H., et al., *GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons*. *Science*, 1993. **260**(5111): p. 1130-1132.
16. Lapchak, P., et al., *Glial cell line-derived neurotrophic factor attenuates behavioural deficits and regulates nigrostriatal dopaminergic and peptidergic markers in 6-hydroxydopamine-lesioned adult rats: comparison of*

- intraventricular and intranigral delivery*. Neuroscience, 1997. **78**(1): p. 61-72.
17. Costantini, F. and R. Shakya, *GDNF/Ret signaling and the development of the kidney*. Bioessays, 2006. **28**(2): p. 117-127.
 18. Pichel, J., et al. *GDNF is required for kidney development and enteric innervation*. in *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*. 1996. Cold Spring Harbor Laboratory Press.
 19. Maroldt, H., T. Kaplinovsky, and A.M. Cunningham, *Immunohistochemical expression of two members of the GDNF family of growth factors and their receptors in the olfactory system*. Journal of neurocytology, 2005. **34**(3): p. 241-255.
 20. Hofmann, M.-C., *Gdnf signaling pathways within the mammalian spermatogonial stem cell niche*. Molecular and cellular endocrinology, 2008. **288**(1-2): p. 95-103.
 21. Saarma, M., *GDNF—a stranger in the TGF- β superfamily?* European journal of biochemistry, 2000. **267**(24): p. 6968-6971.
 22. Airaksinen, M.S. and M. Saarma, *The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value*. Nature Reviews Neuroscience, 2002. **3**(5): p. 383-394.
 23. Ibanez, C.F. and J.-O. Andressoo, *Biology of GDNF and its receptors—relevance for disorders of the central nervous system*. Neurobiology of disease, 2017. **97**: p. 80-89.
 24. Saarma, M. and H. Sariola, *Other neurotrophic factors: Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)*. Microscopy research and technique, 1999. **45**(4-5): p. 292-302.

25. Baloh, R.H., et al., *The GDNF family ligands and receptors—implications for neural development*. Current opinion in neurobiology, 2000. **10**(1): p. 103-110.
26. Conway, J.A., et al., *GDNF/RET signaling in dopamine neurons in vivo*. Cell and Tissue Research, 2020. **382**(1): p. 135-146.
27. Airaksinen, M.S., L. Holm, and T. Hättinen, *Evolution of the GDNF family ligands and receptors*. Brain Behavior and Evolution, 2006. **68**(3): p. 181-190.
28. Takahashi, M., *The GDNF/RET signaling pathway and human diseases*. Cytokine & growth factor reviews, 2001. **12**(4): p. 361-373.
29. Uesaka, T., M. Nagashimada, and H. Enomoto, *GDNF signaling levels control migration and neuronal differentiation of enteric ganglion precursors*. Journal of Neuroscience, 2013. **33**(41): p. 16372-16382.
30. Ming, Y., et al., *Evidence for increased GDNF signaling in aged sensory and motor neurons*. Neuroreport, 1999. **10**(7): p. 1529-1535.
31. Munson, J.B. and S.B. McMahon, *Effects of GDNF on axotomized sensory and motor neurons in adult rats*. European Journal of Neuroscience, 1997. **9**(6): p. 1126-1129.
32. Bermingham, N., et al., *Human glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) maps to chromosome 5*. Human genetics, 1995. **96**(6): p. 671-673.
33. Jing, S., et al., *GFR α -2 and GFR α -3 are two new receptors for ligands of the GDNF family*. Journal of Biological Chemistry, 1997. **272**(52): p. 33111-33117.

34. Braydich-Stolle, L.K., et al., *Silver nanoparticles disrupt GDNF/Fyn kinase signaling in spermatogonial stem cells*. Toxicological sciences, 2010. **116**(2): p. 577-589.
35. Sariola, H. and M. Saarma, *Novel functions and signalling pathways for GDNF*. Journal of cell science, 2003. **116**(19): p. 3855-3862.
36. Tao, L., et al., *Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) mediates hepatic stellate cell activation via ALK5/Smad signalling*. Gut, 2019. **68**(12): p. 2214-2227.
37. Muñoz-Bravo, J.L., et al., *GDNF is required for neural colonization of the pancreas*. Development, 2013. **140**(17): p. 3669-3679.
38. Yi, S., J. Kim, and S.Y. Lee, *GDNF secreted by pre-osteoclasts induces migration of bone marrow mesenchymal stem cells and stimulates osteogenesis*. BMB reports, 2020. **53**(12): p. 646.
39. Kotzbauer, P.T., et al., *Neurturin, a relative of glial-cell-line-derived neurotrophic factor*. Nature, 1996. **384**(6608): p. 467-470.
40. Golden, J.P., et al., *Expression of neurturin, GDNF, and their receptors in the adult mouse CNS*. Journal of Comparative Neurology, 1998. **398**(1): p. 139-150.
41. Heuckeroth, R.O., et al., *Neurturin, a novel neurotrophic factor, is localized to mouse chromosome 17 and human chromosome 19p13*. 3. Genomics, 1997. **44**(1): p. 137-140.
42. Horger, B.A., et al., *Neurturin exerts potent actions on survival and function of midbrain dopaminergic neurons*. Journal of Neuroscience, 1998. **18**(13): p. 4929-4937.
43. Wang, C.-Y., et al., *Regulation of neuromuscular synapse development by glial cell line-derived neurotrophic factor*

- and neurturin*. Journal of Biological Chemistry, 2002. **277**(12): p. 10614-10625.
44. Marks, W.J., et al., *Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial*. The Lancet Neurology, 2010. **9**(12): p. 1164-1172.
 45. Perez-Navarro, E., et al., *Neurturin protects striatal projection neurons but not interneurons in a rat model of Huntington's disease*. Neuroscience, 2000. **98**(1): p. 89-96.
 46. Baloh, R.H., et al., *Artemin, a novel member of the GDNF ligand family, supports peripheral and central neurons and signals through the GFR α 3–RET receptor complex*. Neuron, 1998. **21**(6): p. 1291-1302.
 47. Honma, Y., et al., *Artemin is a vascular-derived neurotrophic factor for developing sympathetic neurons*. Neuron, 2002. **35**(2): p. 267-282.
 48. Wong, L.E., et al., *Artemin promotes functional long-distance axonal regeneration to the brainstem after dorsal root crush*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015. **112**(19): p. 6170-6175.
 49. Ilieva, M., et al., *Artemin and an artemin-derived peptide, artefin, induce neuronal survival, and differentiation through ret and NCAM*. Frontiers in molecular neuroscience, 2019. **12**: p. 47.
 50. Ceyhan, G.O., et al., *The neurotrophic factor artemin promotes pancreatic cancer invasion*. Annals of surgery, 2006. **244**(2): p. 274-281.
 51. Kang, J., et al., *Artemin is oncogenic for human mammary carcinoma cells*. Oncogene, 2009. **28**(19): p. 2034-2045.
 52. Morgan, M., et al., *Artemin sensitizes nociceptors that innervate the osteoarthritic joint to produce pain*. Osteoarthritis and Cartilage, 2023. **31**(10): p. 1342-1352.

53. Thai, J., et al., *A population of nonneuronal GFR α 3-expressing cells in the bone marrow resembles nonmyelinating Schwann cells*. Cell and Tissue Research, 2019. **378**(3): p. 441-456.
54. Nishino, J., et al., *GFR α 3, a component of the artemin receptor, is required for migration and survival of the superior cervical ganglion*. Neuron, 1999. **23**(4): p. 725-736.
55. Elitt, C.M., et al., *Artemin overexpression in skin enhances expression of TRPV1 and TRPA1 in cutaneous sensory neurons and leads to behavioral sensitivity to heat and cold*. Journal of Neuroscience, 2006. **26**(33): p. 8578-8587.
56. Zhu, S., et al., *The role of glial cell line-derived neurotrophic factor family member artemin in neurological disorders and cancers*. Cell Proliferation, 2020. **53**(7): p. e12860.
57. Milbrandt, J., et al., *Persephin, a novel neurotrophic factor related to GDNF and neurturin*. Neuron, 1998. **20**(2): p. 245-253.
58. Åkerud, P., et al., *Persephin-overexpressing neural stem cells regulate the function of nigral dopaminergic neurons and prevent their degeneration in a model of Parkinson's disease*. Molecular and Cellular Neuroscience, 2002. **21**(2): p. 205-222.
59. Lindahl, M., et al., *Human GFR {alpha} 4 is the receptor for persephin, and is predominantly expressed in normal and malignant thyroid medullary cells*. J. Biol. Chem., 2000. **14**: p. 14.
60. Enokido, Y., et al., *GFR α -4 and the tyrosine kinase Ret form a functional receptor complex for persephin*. Current Biology, 1998. **8**(18): p. 1019-1022.

61. Yang, J., et al., *The mouse soluble GFR α 4 receptor activates RET independently of its ligand persephin*. *Oncogene*, 2007. **26**(26): p. 3892-3898.
62. Sidorova, Y.A., et al., *Persephin signaling through GFR α 1: the potential for the treatment of Parkinson's disease*. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2010. **44**(3): p. 223-232.
63. Yin, X.-f., et al., *Lentivirus-mediated Persephin over-expression in Parkinson's disease rats*. *Neural Regeneration Research*, 2015. **10**(11): p. 1814-1818.
64. Lindfors, P.i.H., et al., *Ablation of persephin receptor glial cell line-derived neurotrophic factor family receptor α 4 impairs thyroid calcitonin production in young mice*. *Endocrinology*, 2006. **147**(5): p. 2237-2244.
65. Lindahl, M., et al., *Human glial cell line-derived neurotrophic factor receptor α 4 is the receptor for persephin and is predominantly expressed in normal and malignant thyroid medullary cells*. *Journal of Biological Chemistry*, 2001. **276**(12): p. 9344-9351.

BÖLÜM 5

GUT MICROBIOTA RELATIONS WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM PATHOLOGIES

MEHMET KİRAZLAR¹
PINAR KILIÇASLAN CHATZELENIS²

Introduction

Over the past two decades, the gut microbiota has emerged as a central regulator of host physiology, with increasing evidence supporting its bidirectional communication with the brain. This interaction influences the development, function, and pathology of the central nervous system (CNS). The microbiota–gut–brain (MGB) axis captures this dialogue, integrating neural, immune, and endocrine signaling alongside microbial metabolites to shape brain function and behavior. The brain can also modulate gut physiology and microbial ecology through autonomic and neuroendocrine pathways. This framework has significant implications for understanding CNS pathologies, ranging from neurodegenerative diseases to neuropsychiatric and epileptic disorders. A synthesis of foundational and contemporary work across a spectrum of CNS

¹Öğr. Gör. Dr., İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Orcid: 0000-0003-1810-4695

²Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Orcid: 0000-0002-9413-1735

disorders illustrates that gut microbial communities actively participate in CNS health and disease. The MGB axis comprises neural conduits, such as the vagus nerve and the enteric nervous system (ENS), as well as humoral and immune pathways that convey signals systemically and across the blood–brain barrier (BBB). Microbial metabolites, including short-chain fatty acids (SCFAs), bile acids, and tryptophan-derived compounds, along with microbial proteins and inflammatory mediators, can influence neuroinflammation, neuronal signaling, and glial responses. Collectively, this literature supports a model in which gut microbial composition and function modulate CNS vulnerability and resilience in the face of diverse insults and developmental trajectories (Wang et al., 2025).

The MGB axis encompasses multiple signaling channels. Neural connections, particularly through the vagus nerve, enable rapid bidirectional communication between the gut and the brain, allowing gut-derived cues to influence CNS circuits while facilitating CNS states to alter gut function and microbial ecology. Both experimental and clinical data indicate that vagus nerve signaling can transduce microbial signals into neural activity that modulates brain regions implicated in mood, cognition, and autonomic control. Moreover, ENS signaling integrates gut motor and secretory functions with CNS regulation. The vagal route has been proposed as a key conduit for gut-brain communication in several CNS disorders, including Parkinson’s disease (PD), where enteric neuropathology and alterations in gut microbiota might contribute to disease initiation and progression (Moustafa et al., 2021). Immune and endocrine signals, including pro-inflammatory cytokines and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, convey a slower yet pervasive communication channel by which gut microbes shape CNS inflammation and stress responses. These immune-endocrine pathways can alter BBB permeability and

microglial activity, influencing neuroinflammatory states relevant to CNS pathology (Petra et al., 2015).

A critical component of this axis is microbial metabolism. The gut microbiota produces various metabolites that can access the CNS through systemic routes or through local signaling at the gut-brain interface. SCFAs (e.g., acetate, propionate, butyrate) are among the most well-studied metabolites and have been implicated in modulating microglial maturation, neuronal signaling, and BBB integrity, thereby affecting neuroinflammation and neuronal resilience. Other microbial metabolites, such as bile acids and tryptophan-derived compounds, also modulate immune cell function, energy metabolism, and neuronal signaling. In neurodegenerative diseases, alterations in microbial composition and metabolite profiles—such as shifts in SCFAs, bile acids, and other metabolites—have been reported and linked to disease pathology and progression (Graham et al., 2018). The interaction between microbial proteins and host immune and CNS processes could further contribute to neuroinflammation and protein misfolding phenomena, observed in diseases such as PD (Wei et al., 2022).

Dysbiosis—an imbalance in the gut microbial ecosystem—is a common feature across CNS disorders and is typically accompanied by systemic inflammatory signatures. In PD, several studies report gut microbiota alterations in the early stages of the disease, showing perturbations in taxa that influence SCFA production and intestinal barrier function, which may contribute to pathophysiologic cascades including alpha-synuclein misfolding and propagation to the CNS, possibly through the vagus nerve (Chan et al., 2022). In multiple sclerosis (MS), evidence suggests that diet and microbial ecology can modulate immune regulatory pathways and inflammatory processes driving demyelination and neurodegeneration; findings from human studies indicate that the gut

microbiome influences disease activity and progression through immune-mediated mechanisms and metabolic signaling, underscoring a potential therapeutic target through dietary and microbiota modulation (Jayasinghe et al., 2022). Beyond MS and PD, the gut-brain axis is relevant to neuropsychiatric conditions and epilepsy, where gut microbial perturbations have been associated with altered neuroinflammatory states and neuronal excitability, potentially impacting symptom severity and treatment outcomes (Al-Beltagi & Saeed, 2022).

The translational implications of the MGB axis are compelling. Interventions aimed at reshaping the gut microbiota—such as dietary modifications, prebiotics, probiotics, and fecal microbiota transplantation (FMT)—have shown potential for modifying microbial composition and metabolite output with downstream effects on CNS physiology. In PD, strategies such as probiotics and FMT have been investigated as adjuncts to traditional therapies, with early signs of symptomatic and immunomodulatory benefits; more recently, approaches that modulate the gut metabolome and neural connectivity, including remote rehabilitation strategies and vagus nerve-targeted interventions (e.g., transcutaneous vagus nerve stimulation, tVNS), have been proposed to enhance neurorehabilitation and reduce neuroinflammation Jin et al., 2025; . The literature on PTSD also indicates that microbial mechanisms contribute to symptomatology and highlights microbial-host interactions as potential therapeutic targets, offering avenues for adjunctive treatments that complement conventional pharmacotherapy and psychotherapy. Across disorders, the collective body of work emphasizes the roles of diet, metabolism, and environment as modulators of MGB interactions, underscoring that microbial ecology operates within a broader ecological and lifestyle context (Chang et al., 2022).

We synthesize evidence from several key articles that collectively illuminate how gut microbiota relations with CNS pathologies unfold across a range of clinically relevant conditions. We begin with foundational concepts, move to mechanistic pathways that couple microbial ecology with CNS function, and then explore disease-specific illustrations—from PD and MS to PTSD and epilepsy—before concluding with translational implications and future directions. This synthesis demonstrates that gut microbial communities contribute to CNS vulnerability and resilience through convergent mechanisms (neuronal signaling, immune modulation, and microbial metabolites) while offering a plausible set of therapeutic targets that warrant rigorous, translational exploration.

Foundational concepts: bidirectionality, signaling channels, and the role of microbial metabolites

The bidirectional communication between the gut microbiota and the brain is a central premise in this body of literature. The MGB axis is conceptualized as a dynamic system wherein gut microbes influence brain function and behavior, while brain states and neuroendocrine signals shape gut physiology and microbial ecology. Numerous reviews and primary studies underscore the integration of neural, immune, and endocrine signaling as fundamental to gut-brain communication. The neural channel, dominated by signals along the vagus nerve and within the ENS, allows rapid conveyance of gut-derived information to key brain regions involved in mood, cognition, and autonomic control, as well as enabling CNS states to affect gut function. Immune and neuroendocrine pathways operate more slowly, conveying systemic information via cytokines, immune cell trafficking, and the HPA axis, thus linking peripheral inflammatory status and stress physiology to CNS tone and function (Petra et al., 2015).

Microbial metabolism is pivotal at the intersection of signaling and substrate availability for the brain. Metabolites produced by gut microbes—most notably SCFAs (acetate, propionate, butyrate), bile acids, and tryptophan-derived products—modulate host immune tone, barrier integrity, and neuronal signaling. SCFAs have been implicated in shaping microglial maturation and reactivity, preserving BBB integrity, and influencing neural circuit function, thereby connecting microbial ecology to neuroinflammation and neurobiology relevant to various CNS disease states (Sampson et al., 2016). Beyond SCFAs, bile acids and tryptophan metabolites add further layers of regulatory capacity to the MGB axis. Additionally, microbial proteins or amyloid-like factors may interact with host immune pathways, potentially contributing to neuroinflammation and neurodegenerative processes (Wei et al., 2022).

Pathways connecting gut microbes to CNS pathology: neuroanatomic routes, immune signaling, and metabolism

Neural pathways anchor the gut-to-brain axis, with the vagus nerve providing bidirectional communication between the gut and CNS regions involved in emotion regulation, cognition, and autonomic control. The gut microbiota can influence vagal afferents, while the vagal signaling shapes brain activity and behavior. In Parkinson's disease, the vagus nerve is often proposed as a route for gut-derived signals and misfolded proteins to affect CNS pathology, as suggested by the observation that enteric neuropathy and dysbiosis may occur before motor symptoms manifest in some PD patients (Jin et al., 2025). The ENS integrates the gut environment with CNS input, supporting bidirectional communication that can modulate CNS connectivity patterns and neuroinflammatory states (Borghammer & Van Den Berge, 2019).

The immune axis links gut-derived signals to CNS inflammation via circulating cytokines and immune cell trafficking, potentially altering microglial activation and neuroinflammation. The HPA axis connects stress physiology with gut function and microbial ecology, providing a framework for chronic stress to reshape the gut environment, promote dysbiosis, and feedback to alter CNS function and vulnerability to disease. These immune-endocrine pathways create an avenue for gut dysbiosis to influence neuroinflammation and neurodegeneration across CNS and neuropsychiatric disorders (Petra et al., 2015).

Metabolically, microbial metabolites serve as functional mediators of MGB signaling. SCFAs modulate microglia and BBB integrity while influencing neuronal excitability and regulating inflammatory tone. Tryptophan metabolites impact serotonin and kynurenine pathways, with implications for mood and cognitive function. Bile acids and lipid derivatives significantly shape inflammatory and metabolic signaling, subsequently affecting CNS health. Altered metabolite profiles are reported in various CNS disorders, including PD and neuropsychiatric conditions, positioning them as key links between gut ecology and CNS pathology (Alfonsetti et al., 2022). Overall, these metabolic pathways illustrate the tangible connections between gut microbial composition and brain health, presenting potential therapeutic targets that can be influenced by dietary changes, probiotics, or direct microbial interventions (Settanni et al., 2021).

Disease-specific illustrations

Parkinson's disease has multiple correlations with microbiome. A substantial body of work implicates gut dysbiosis as an early contributor to PD. The dysbiotic state in PD typically features changes in microbial taxa influencing SCFA production, mucosal integrity, and inflammatory signaling, which may create a

pro-inflammatory environment. Notably, alpha-synuclein pathology has been identified in the gut and may propagate to the brain via the gut-brain axis, with the vagus nerve posited as a route for this process in susceptible individuals. The interplay between enteric pathologies, microbial dysbiosis, perturbations in metabolite profiles (including SCFAs), and neuroinflammation supports the notion that gut microbiota contributes to PD pathogenesis and progression. Gut-directed therapies (e.g., probiotics, FMT, dietary shifts) are being explored as potential adjunctive strategies to modify disease trajectory and inflammatory tone (Caruana et al., 2016).

Multiple sclerosis exemplifies an immune-mediated CNS pathology where the gut microbiome modulates disease activity through immune regulatory mechanisms. Dietary factors and gut microbiota impact peripheral and CNS immune responses, influencing T-cell differentiation and inflammatory cytokine profiles, thus affecting demyelination and neurodegeneration. Observational and interventional data suggest that the gut microbiome can shape the MS disease course, indicating that microbiome-targeted approaches may serve as potential adjunctive therapies to limit CNS inflammation and promote neuroprotection. Integrating dietary strategies and microbiome modulation into MS management reflects a broader paradigm wherein systemic metabolic signals and microbial ecology intersect with CNS autoimmunity (Jayasinghe et al., 2022).

PTSD and neuropsychiatric disorders. In PTSD and related neuropsychiatric conditions, the MGB axis is framed as a regulator of stress response, mood regulation, and cognitive processes via microbiome-driven immune-neuroendocrine signaling and metabolite effects on CNS circuits. Microbial dysbiosis has been linked to altered inflammatory responses that may exacerbate symptom severity, suggesting microbial modulation could complement pharmacological and psychotherapeutic strategies.

Literature underscores that gut signals may modulate fear-related circuits, learning, and resilience, making microbial-targeted interventions a promising avenue for adjunctive therapies in PTSD and similar disorders (Pan et al., 2025).

Epilepsy, characterized by recurrent seizures, is increasingly examined through the framework of gut-brain interactions, wherein gut microbiota may influence neuronal excitability and inflammatory states that modulate seizure susceptibility. Emerging data suggest bidirectional influences between gut ecology and the CNS, with dysbiosis potentially contributing to altered seizure thresholds and related neuroinflammation. This perspective encourages exploration of microbiome-based strategies as adjuncts to conventional antiepileptic treatments and seizure management (Al-Beltagi & Saeed, 2022).

Translational implications: toward microbiome-informed therapies for CNS pathologies

The interplay of mechanistic signals across these CNS disorders supports the therapeutic promise of microbiome-directed interventions. Diets, prebiotics, and probiotics aim to reshape gut microbial communities and their metabolic profiles, potentially reducing systemic and CNS inflammation, enhancing barrier integrity, and modifying neural signaling. FMT presents a direct approach to reconstituting healthier microbial ecosystems, with preliminary findings suggesting improvements in inflammatory and metabolic parameters translating into CNS benefits in select contexts. In PD, FMT and probiotic strategies are actively investigated to restore microbial balance, influence metabolite production, and potentially mitigate neuroinflammatory pathways contributing to disease progression; device-based neuromodulation, such as tVNS, complements these approaches by directly engaging vagal pathways influencing brain networks and immune tone (Jin et

al., 2025). Emerging evidence points to microbial mechanisms in PTSD and related disorders as contributors to symptomatology, advocating for microbiome-targeted therapies alongside standard pharmacological and psychotherapeutic modalities. For MS, dietary and microbiome-focused strategies are being considered to regulate immune responses and CNS inflammation, targeting the aim of diminishing disease activity and progression (Jayasinghe et al., 2022).

However, several caveats temper these translational considerations. While observational studies increasingly link gut microbial configurations to CNS pathology, variability in study design and microbiome assessment complicates causal inference. The field strongly calls for longitudinal, mechanistic studies aimed at elucidating causal pathways among specific taxa, metabolites, immune signatures, and CNS outcomes. Environmental factors and host metabolism—elements that contribute to the ecological context of the gut microbiome—also shape these interactions, indicating a need for integrating lifestyle and metabolic parameters into microbiome-CNS disease models (Settanni et al., 2021). Nonetheless, the consistent identification of core mechanisms—neural signaling via the vagus/ENS, immune-neuroendocrine regulation, and metabolite-mediated modulation of neuroinflammation—forms a strong foundation for advancing microbiome-based strategies in CNS disorders (Petra et al., 2015).

Across PD, MS, PTSD, epilepsy, and neuropsychiatric disorders, the gut microbiota appears to influence CNS pathology through common pathways. First, neural pathways (especially via the vagus nerve) facilitate rapid, bidirectional communication capable of altering CNS dynamics in disease-relevant networks. Second, immune and neuroendocrine signaling connects peripheral inflammatory states and stress responses to CNS inflammation, potentially impacting disease onset, progression, and symptom

manifestation. Third, microbial metabolites serve as essential mediators of gut-brain signaling with direct or indirect effects on microglia, neurons, and the BBB. The convergence of these mechanisms suggests that microbial dysbiosis represents a non-specific vulnerability factor capable of amplifying or mitigating disease processes depending on a range of contextual factors including host genetics, age, diet, and environmental exposures (Dinan & Cryan, 2013).

In PD, gut dysbiosis and neuronal alterations may instigate a cascade of alpha-synuclein-driven pathology propagating to the CNS, potentially via the vagus nerve. This model connects early gut modifications to later CNS manifestations, strengthening the case for microbiome-targeted interventions aimed at modulating disease progression and neuroinflammation. Reviews concentrating on PD highlight the potential of probiotics, FMT, and gut-targeted therapies to impact microbial-derived metabolites and inflammatory tone relevant to PD pathology, supported by emerging research on metabolome and neural connectivity suggesting a multi-modal therapeutic approach integrating microbial modulation with neuromodulation and rehabilitation (Scheperjans et al., 2014).

In MS, where immune dysregulation drives CNS demyelination, the gut microbiome is shown to influence disease activity through immunomodulatory mechanisms. Dietary and microbial signals may skew T-cell differentiation and inflammatory mediator profiles, impacting CNS inflammation and neurodegeneration. The MS literature advocates for microbiome-informed dietary and probiotic strategies as part of a wider strategy promoting immune tolerance and reducing CNS damage, complementing traditional disease-modifying therapies (Stoiloudis et al., 2022).

Further, PTSD and related neuropsychiatric conditions underscore the intersection of stress physiology, neuroinflammation,

and mood regulation with gut microbiota. Microbial dysbiosis may influence stress responses and fear-related behavior through immune-neuroendocrine pathways and alterations in neurotransmitter availability, presenting mechanisms by which microbiome interventions could enhance resilience and treatment efficacy in PTSD when integrated with established therapeutic practices (Pan et al., 2025).

In the domain of epilepsy, gut-brain signaling may impact neuronal excitability and seizure vulnerability. Though causative links remain to be fully delineated, hypotheses connecting dysbiosis with increased neuroinflammation and altered neuronal stability correlate with overarching MGB axis concepts, encouraging further examination of microbiome-targeted adjuncts to traditional anti-seizure therapies (Saeed et al., 2022).

Collectively, the gut microbiota exerts extensive, context-dependent influence over CNS health and disease through interconnected neural, immune, and metabolic pathways. This framework not only enriches our understanding of CNS pathologies but also highlights practical targets for early intervention and adjunctive treatments. The field now requires more refined causal models, systematic methodologies for microbiome evaluation, and well-structured longitudinal research to translate these insights into evidence-based, microbiome-informed strategies for CNS disorders.

Conclusion

The gut microbiota-CNS relationship represents a transformative perspective for reconsidering CNS pathologies. The assembled literature—encompassing foundational reviews to condition-focused analyses—strongly supports the existence of a bidirectional MGB axis whereby gut microbes communicate with the brain through multi-faceted neural, immune, and metabolic pathways, while CNS states reciprocally affect gut ecology. Across

disorders such as PD, MS, PTSD, and epilepsy, common mechanistic threads develop: dysbiosis and microbial metabolism impact neuroinflammation, barrier integrity, neuronal signaling, and network organization, reshaping disease onset, progression, and symptom expression. These findings present a compelling rationale for microbiome-targeted strategies—such as dietary modulation, prebiotics, probiotics, FMT, and neuromodulatory approaches—that could potentially enhance therapeutic outcomes, improve quality of life, and possibly reshape disease trajectories. Nevertheless, the field must address variability in study designs, establish causal connections, and identify the most predictive or modifiable microbial signatures and metabolites for various individuals and conditions. Robust longitudinal studies, integrative multi-omics methods, and comparative cross-disease analyses will be crucial in advancing the application of gut microbiota-CNS interactions into tailored interventions for CNS pathologies.

References

Al-Beltagi, M. and Saeed, N. (2022). Epilepsy and the gut: perpetrator or victim?. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 13(5), 143-156. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v13.i5.143>

Alfonsetti, M., Castelli, V., & D'Angelo, M. (2022). Are we what we eat? Impact of diet on the Gut–Brain axis in Parkinson's disease. *Nutrients*, 14(2), 380. <https://doi.org/10.3390/nu14020380>

Borghammer, P., & Van Den Berge, N. (2019). Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis. *Journal of Parkinson S Disease*, 9(s2), S281–S295. <https://doi.org/10.3233/jpd-191721>

Caruana, M., Cauchi, R., & Vassallo, N. (2016). Putative Role of Red Wine Polyphenols against Brain Pathology in Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Frontiers in Nutrition*, 3, 31. <https://doi.org/10.3389/fnut.2016.00031>

Chan, D., Ventura, K., Villeneuve, A., Bois, P., & Holahan, M. (2022). Exploring the connection between the gut microbiome and parkinson's disease symptom progression and pathology: implications for supplementary treatment options. *Journal of Parkinson S Disease*, 12(8), 2339-2352. <https://doi.org/10.3233/jpd-223461>

Chang, L., Wei, Y., & Hashimoto, K. (2022). Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Research Bulletin*, 182, 44–56. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.02.004>

Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2013). Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterology & Motility*, 25(9), 713–719. <https://doi.org/10.1111/nmo.12198>

Graham, S. F., Rey, N. L., Ugur, Z., Yilmaz, A., Sherman, E., Maddens, M., . . . Brundin, P. (2018). Metabolomic profiling of bile acids in an experimental model of prodromal Parkinson's disease. *Metabolites*, 8(4), 71. <https://doi.org/10.3390/metabo8040071>

Jayasinghe, M., Prathiraja, O., Kayani, A., Jena, R., Caldera, D., Silva, M., ... & Pierre, J. (2022). The role of diet and gut microbiome in multiple sclerosis. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.28975>

Jin, Y., Wang, H., & Song, J. (2025). Gut-brain axis modulation in remote rehabilitation of parkinson's disease: reconstructing the fecal metabolome and nigral network connectivity. *Frontiers in Neurology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1644490>

Moustafa, S., Abdou, S., Dawood, A., Azar, J., Elmorsy, E., Rizk, N., ... & Salama, M. (2021). Gut brain axis: an insight into microbiota role in parkinson's disease. *Metabolic Brain Disease*, 36(7), 1545-1557. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00808-2>

Pan, J., Lin, S., Qian, Q., Fu, S., & Liu, X. (2025). Gut-brain axis in post-traumatic stress disorder: microbial - mediated mechanisms and new therapeutic approaches - a narrative review. *Frontiers in Pharmacology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1621678>

Petra, A., Panagiotidou, S., Hatziagelaki, E., Stewart, J., Conti, P., & Theoharides, T. (2015). Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clinical Therapeutics*, 37(5), 984-995. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.04.002>

Saeed, N. K., Al-Beltagi, M., Bediwy, A. S., El-Sawaf, Y., & Toema, O. (2022). Gut microbiota in various childhood disorders: Implication and indications. *World Journal of Gastroenterology*, 28(18), 1875–1901. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i18.1875>

Sampson, T. R., Debelius, J. W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G. G., Ilhan, Z. E., . . . Mazmanian, S. K. (2016). Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell*, 167(6), 1469-1480.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>

Scheperjans, F., Aho, V., Pereira, P. a. B., Koskinen, K., Paulin, L., Pekkonen, E., . . . Auvinen, P. (2014). Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders*, 30(3), 350–358. <https://doi.org/10.1002/mds.26069>

Settanni, C. R., Ianiro, G., Bibbò, S., Cammarota, G., & Gasbarrini, A. (2021). Gut microbiota alteration and modulation in psychiatric disorders: Current evidence on fecal microbiota transplantation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 109, 110258. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110258>

Stoiloudis, P., Kesidou, E., Bakirtzis, C., Sintila, S., Konstantinidou, N., Boziki, M., & Grigoriadis, N. (2022). The Role of Diet and Interventions on Multiple Sclerosis: A review. *Nutrients*, 14(6), 1150. <https://doi.org/10.3390/nu14061150>

Wang, M., Ma, Y., Zeng, B., Yang, W., Huang, C., & Tang, B. (2025). Influence of the gut microbiota, metabolism and environment on neuropsychiatric disorders. *Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology*, 20(4), 334-348. <https://doi.org/10.2174/0127724328335219241202142003>

Wei, W., Wang, S., Xu, C., Zhou, X., Lian, X., He, L., ... & Li, K. (2022). Gut microbiota, pathogenic proteins and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.959856>.

BÖLÜM 6

ESTROUS CYCLE STAGING IN RATS

DENİZ YILDIZ PEHLİVAN¹

Introduction

Rats are commonly used rodents in experimental studies to investigate the underlying causes of physiological functions and pathophysiological conditions in humans. Just like in humans, rats also have a physiological process, and detecting this process can affect the experimental stages. Knowing the estrus phases of female rats used in experimental studies is important for the reliability of research results. The reproductive cycle of rats is called the estrus cycle. Hormonal changes in the rat estrous cycle can affect the results of research. Knowledge about the estrous cycle of the experimental animal used for experimental modeling is beneficial. Therefore, it is useful to have knowledge of how to perform vaginal cytology on female rats and how to distinguish the phases of the estrus cycle.

The rat estrus cycle lasts four days and consists of four phases that can be identified by the cell types observed in vaginal smears. It

¹ Research Assistant (Dr.), Izmir Katip Çelebi University, Graduate School of Health Sciences, Department of Physiology, Orcid: 0000-0001-8127-2208

is possible to determine the phases of rat estrus and the sperm in the rat vagina after mating using easy, inexpensive, fast, and practical methods. By collecting vaginal swab samples from rats and staining them, the cytological images of the cells in the resulting preparations can be evaluated to determine which phase of the estrus cycle they are in.

The estrus cycle typically begins between days 32-36, when vaginal opening becomes apparent (Goldman & et al., 2007). This cycle consists of four phases: proestrus, estrus, metestrus (diestrus I), and diestrus (diestrus II). The estrus cycle of sexually mature rats lasts approximately 4-5 days (Marcondes & et al., 2002). The durations of estrus cycle phases vary. The proestrus phase lasts 12-14 hours, the estrus phase 25-27 hours, the metestrus phase 6-8 hours, and the diestrus phase 55-57 hours (Levine, 2015). Various environmental factors such as temperature, photoperiod, noise, immobilization, and handling can affect cycle time. Specifically, changes in photoperiod alter the length of the cycle (Hamid & Zakaria, 2013). It has been reported that in laboratories where the light-dark period is applied for 12-12 hours, the cycle lasts 4 days, and in laboratories where it is applied for 16-8 hours, it lasts 5 days. In contrast, it has been reported that the estrous cycle becomes irregular in rats kept under 22 hours of light (Yiğit & et al., 2019).

At the end of the proestrus phase, prolactin, LH, and FSH levels begin to increase. It has been reported that estradiol levels begin to rise during metestrus with LH release, peak during the proestrus phase, and fall to baseline levels during the estrus phase (Marcondes & et al., 2002), (Ekizceli & et al., 2015). Ovulation occurs between the proestrus and estrus phases, when LH levels are high (Marcondes & et al., 2002). Therefore, this is the most suitable period for mating. Progesterone secretion increases during the metestrus phase and decreases during the diestrus phase. In the

second half of the proestrus phase, it rises again, reaching a second peak (Yiğit & et al., 2019), (Marcondes & et al., 2002).

The vaginal epithelium is morphologically composed of stratified layers of squamous cells. When the layers of the vaginal mucosa are examined, the stratum granulosum is found at the base of the epithelium, the stratum germinativum in the middle section, and the stratum musification on the side facing the lumen. The cells on the side facing the lumen secrete mucus, forming a mucosal layer. The flattened epithelial cells located beneath this layer initiate the keratinization process, and the stratum corneum layer forms beneath the stratum musification (Köylü & et al., 2021). As vaginal cells are shed along with endocrine changes, different cell types are observed in response to morphological changes in the vaginal epithelium (Hubscher & et al., 2005). The phases of estrus are determined by classifying the vaginal smear into four phases (proestrus, estrus, metestrus, and diestrus) based on the ratio of three different cell types (epithelial cells, cornified cells, and leukocytes) (Marcondes & et al., 2002) (Sugiyama & et al., 2021).

The stage of the cycle can be determined by examining cells taken from the surface of the vaginal epithelium under a microscope. There are many methods used to determine the phases of estrus. Cytological evaluation of vaginal swabs is the fastest, most practical, and non-invasive method among these. Vaginal smear cytology is based on the identification of cells in samples obtained through vaginal smears or vaginal lavage. Knowing the density and characteristics of cells in the collected vaginal smear provides insight into the estrus phases of female rats and is crucial for the reliability of scientific studies.

Evaluation of Vaginal Cells Using Staining Methods

To determine the length and phases of the estrous cycle, vaginal cytology samples should be collected for at least 14

consecutive days. Sample collection should be done once a day and at the same time each day. Taking smear samples at short intervals increases the incidence of pseudopregnancy (Jaramillo & et al., 2012). Cytological samples can be collected at any time of day, but it is more convenient to collect them in the early morning hours when the experimental animal begins to see light (Cora & et al., 2015). The rat from which the smear sample will be taken should be held in a supine position, and the smear brush should be inserted into the vagina. The brush should be rotated a full turn to collect the sample cells from the lumen wall. In vaginal cytology, collecting cells that can be evaluated using the appropriate method is important. In cytological evaluation, the presence, absence, or ratio of cells is determined. In addition, estrus phases are determined by examining the density of cells and their distribution in the preparation (Cora & et al., 2015). The staining method used on the collected samples is also very important. The dye used should be of a nature that allows vaginal cells to be distinguished. In addition to this feature, its ease of use, speed, and practicality, as well as its long life in preparations, are also beneficial for researchers.

There are many methods used in the evaluation of vaginal smear. Some researchers have examined the cell wall and shape microscopically without staining, stating that examination can be done without staining (Marcondes, Bianchi & Tanno, 2002), (Yener & et al., 2007). However, determining cycle phases using this method is quite difficult. Therefore, different staining protocols are applied. (Çoban & et al., 2016). Many different stains are used in staining vaginal smear samples, including Shorr stain (Paccola & et al., 2013), Papanicolaou stain (Hubscher, Brooks & Johnson, 2005), (Mohammed & Sundaram, 2018), methylene blue (Pompili & et al., 2010), (Mustapha & et al., 2011), (Mohammed & Sundaram, 2018), Giemsa (Cora, Kooistra & Travlos, 2015), (Sugiyama & et al., 2021), Alcian Blue (Sugiyama & et al., 2021), toluidine blue (Goldman,

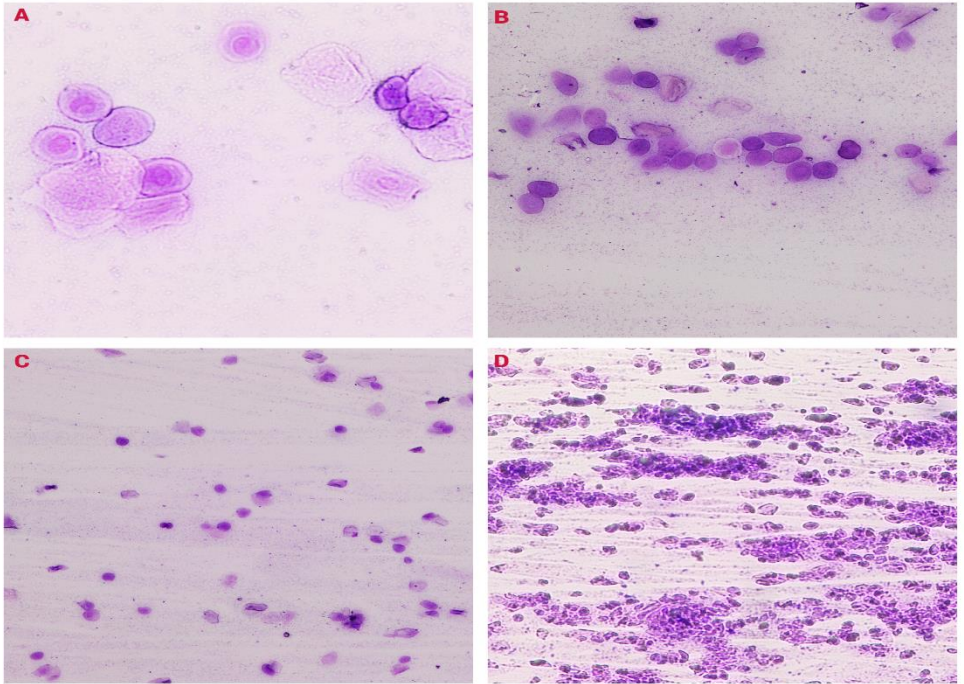
Murr & Cooper, 2007), (Cora, Kooistra & Travlos, 2015), (Çoban & et al., 2016), (Mohammed & Sundaram, 2018), Evans blue (Martins, Lemos Pereira & Araújo Silva, 2005), and Crystal Violet (Begum & et al., 2020), (McLean & et al., 2012). The most commonly used stains among these are Papanicolaou stain and methylene blue. Completing the staining process and preparing the sample for examination using these methods takes approximately 1 hour (Yener & et al., 2007). On the other hand, Giemsa paint is practically simple and can be applied quickly. It is a suitable stain for evaluating nucleocytoplasmic size and cytoplasm (Sugiyama & et al., 2021). This feature makes it possible to determine the estrous cycle phases of rats and to analyze sperm after mating with male rats.

Rat Estrus Cycle Phases

Proestrus Phase

In this phase, epithelial cells taken from the vagina are nucleated, round, and appear in clusters. Although rare, a small number of cornified squamous epithelial cells may also be seen (Levine, 2015). At the end of the proestrus phase, the surface layer of mature epithelial cells sloughs off, exposing the stratum corneum (Hubscher & et al., 2005). Cell images obtained from vaginal smear and Giemsa staining are shown in Figures 1-2-3-4. As shown in Figure 1, nucleated and oval epithelial cells are predominant during the proestrus phase. The period from the proestrus phase to the estrus phase is the time interval during which rats are suitable for mating.

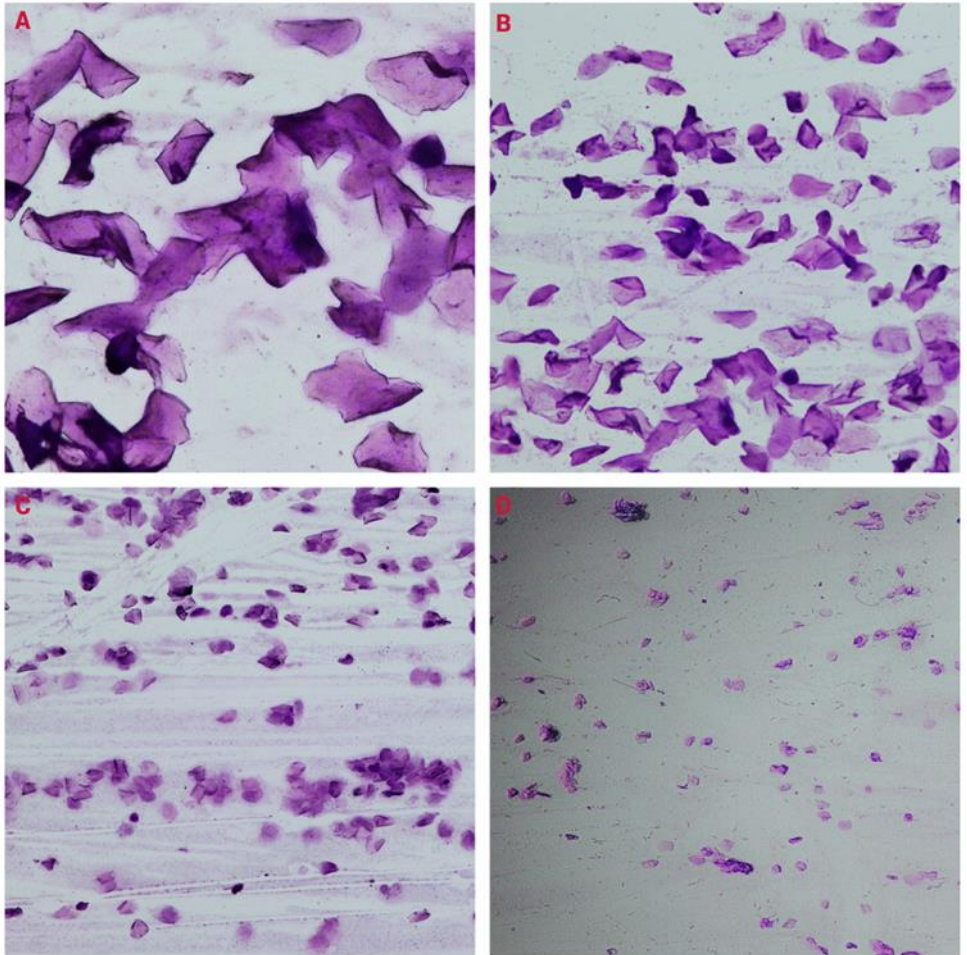
Figure 1: Cells observed in rat proestrus phase (A: 20 μm , B: 50 μm , C: 100 μm , D: 200 μm).



Estrus Phase

During the estrus phase, anucleated, irregularly shaped, cornified squamous epithelial cells are predominant (Levine, 2015). Photographs obtained from smears taken from rats in the estrus phase are presented in Figure 2. Nucleus-free, cornified epithelial cells are easily distinguishable.

Figure 2: Cells observed in rat estrus phase (A: 20 μm , B: 50 μm , C: 100 μm , D: 200 μm).

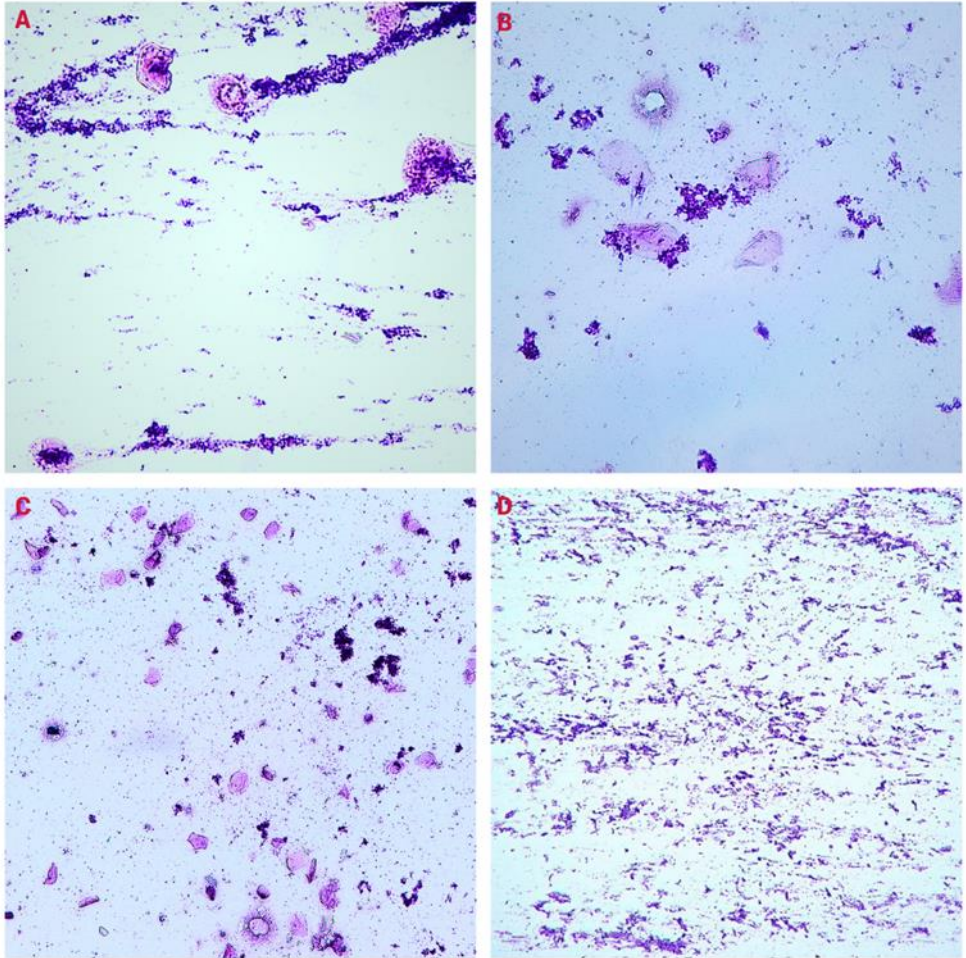


Metestrus Phase

Metestrus, also called diestrus-1, is characterized by the shedding of the entire vaginal lining. Vaginal smear shows mostly cornified cells, but other cell types are also observed (Hamid & Zakaria, 2013), (Yigit & et al., 2019). Nucleated epithelial cells are seen during the metestrus and diestrus phases, with leukocytes being

predominantly observed during the metestrus phase (Levine, 2015). Leukocytes seen during the metestrus phase infiltrate the vaginal epithelium, which has thinned due to the drop in estrogen levels, and pass into the vaginal canal (Hubscher & et al., 2005). During the metastrual phase, agranular, nucleus-free cornified epithelial cells and numerous leukocytes are observed (Ajayi & Akhigbe, 2020). Leukocytes have granular cytoplasm (Levine, 2015). Images of vaginal cells taken from rats in the metestrus phase are presented in Figure 3. In this phase, cornified epithelial cells and widespread neutrophil leukocytes are observed.

Figure 3: Cells observed in the rat metestrus phase (A: 20 μm , B: 50 μm , C: 100 μm , D: 200 μm).

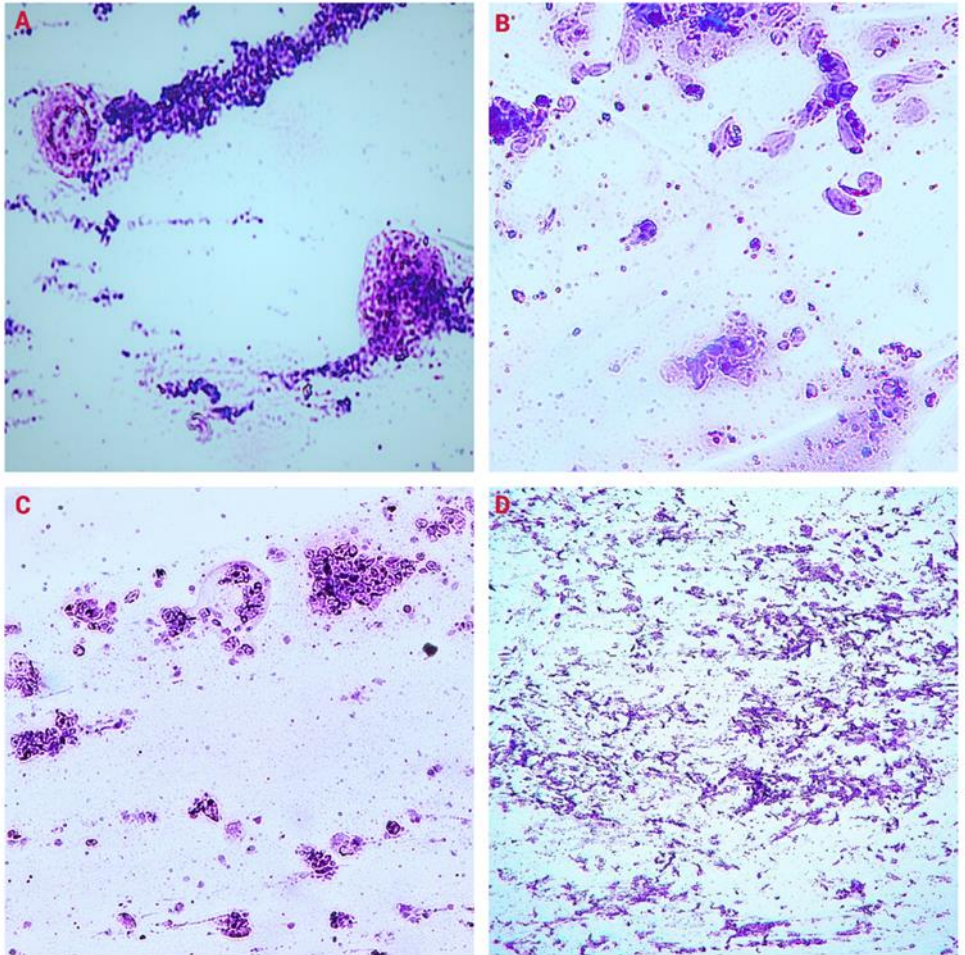


Diestrus Phase

During the diestrus phase (diestrus II), which constitutes more than half of the estrous cycle, the number of cells with nuclei increases. This indicates that the shedding process has ended (Yiğit & et al., 2019). During the diestrus phase, the epithelial tissue is quite thin. In this phase, epithelial degeneration stops, and epithelial tissue

increases through mitosis (Hubscher & et al., 2005). Polymorphonuclear leukocytes may be seen in vaginal smear results (Hamid & Zakaria, 2013), (Cora & et al., 2015), (Ajayi & Akhigbe, 2020). Epithelial cells with nuclei are observed (Hubscher & et al., 2005), (Martins & et al., 2005), (Levine, 2015). This period is followed by the proestrus phase, and the cycle begins again. Images of rat cells in the diestrus phase are presented in Figure 4.

Figure 4: Cells observed in the diestrus phase of a rat (A: 20 μm , B: 50 μm , C: 100 μm , D: 200 μm).



Conclusion

Rats are frequently used animals in experimental studies. Determining the estrous cycle phases of the female rat to be used in the study is valuable for the reliability of the research results. This physiological process is crucial for determining the mating season, identifying the onset of pregnancy, and monitoring pregnancy. The

estrus cycle of experimental animals lasts approximately 4-5 days and consists of successive phases: proestrus, estrus, metestrus, and diestrus. Knowing the density and characteristics of cells in vaginal smears provides insight into determining the estrus phases of female rats. This is crucial for the reliability of researchers' scientific studies.

References

Ajayi, A.F. & Akhigbe, R.E. (2020). Staging of the estrous cycle and induction of estrus in experimental rodents: an update. *Fertility Research and Practice*, 6 (5), 1–15. Doi:10.1186/s40738-020-00074-3.

Cora, M.C., Kooistra, L. & Travlos, G. (2015). Vaginal cytology of the laboratory rat and mouse: review and criteria for the staging of the estrous cycle using stained vaginal smears. *Toxicologic Pathology*, 43 (6), 776–793. Doi:10.1177/0192623315570339.

Ekizceli, G., İnan, S., Öktem, G. et al. (2015). Sıçanlarda östrus döngüsü ile ilişkili ovaryum ve uterusların histolojik değerlendirmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 41 (2), 65–72.

Goldman, J.M., Murr, A.S., & Cooper, R.L. (2007). The rodent estrous cycle: characterization of vaginal cytology and its utility in toxicological studies. *Birth Defects Research*, 80 (2), 84–97. Doi: 10.1002/bdrb.20106.

Hamid, H.Y. & Zakaria, Z.A.B. (2013). Reproductive characteristics of the female laboratory rat. *African Journal of Biotechnology*, 12 (19), 2510–2514. Doi:10.5897/AJB12.2046.

Hubscher, C.H., Brooks, D.L., & Johnson, J.R. (2005). A quantitative method for assessing stages of the rat estrous cycle. *Biotechnic and Histochemistry*, 80 (2), 79–87. Doi:10.1080/10520290500138422.

Jaramillo, L.M., Balcazar, I.B., & Duran, C. (2012). Using vaginal wall impedance to determine estrous cycle phase in lewis rats. *Lab Animal*, 41 (5), 122–128. Doi:10.1038/labon0512-122.

Köylü, A., Ömeroğlu, S., Akarca, Dizakar, S.Ö., et al. (2021). Sıçanlarda vajinal yayma örneklerinin sitolojik değerlendirilmesi.

Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences, 11 (1), 94–99.

Levine, J.E. (2015). Neuroendocrine control of the ovarian cycle of the rat. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. Elsevier. Doi:10.1016/B978-0-12-397175-3.00026-0.

Marcondes, F.K., Bianchi, F.J. & Tanno, A.P. (2002). Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. *Braz J. Biol*, 62 (4A), 609–614. Doi:10.1590/s1519-69842002000400008.

Martins, R.R., Lemos Pereira, N.M., & Araújo Silva, T.M. (2005). Liquid-base cytology: a new method for oestral cycle study in wistar's rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 20 (1), 46–49. Doi:10.1590/s0102-86502005000700009.

Sugiyama, M., Yasunaga, A., Kobayashi, R., et al. (2021). Improvement in identification of pro-estrous mice by using a novel method of detecting vaginal mucous cells. *Cell and Tissue Research*, 383, 1183–1190. Doi:10.1007/s00441-020-03310-w.

Yiğit, A.A., Büyük, G., & Kabakçı, R. (2019). Dişi ratlarda üreme fizyolojisi. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*, 12 (2), 163–167.

BÖLÜM 7

UYKUNUN SPORTİF FALİYETLERE VE EGZERSİZ SÜREÇLERİNE ETKİSİ

Bilal Şahin¹
Tuğba Yıldız Asdemir²

Giriş

İnsanın en temel biyolojik faaliyetlerinden biri olan uyku, vücut dokularının gün boyunca aktif olan metabolik süreçlerden kurtulduğu ve ertesi gün için vücudu etkili fizyolojik performansla hazırladığı önemli bir süreçtir. Uykunun, insan sağlığında fiziksel, bilişsel performans ve esenlik için önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Bu sebeptendir ki insan yaşamının yaklaşık 1/3'ü uyku ile geçmektedir. Uyku, öncelikle nörobiyolojik süreçler tarafından kontrol edilen doğal ve geri döndürülebilir bir durumdur. Sağlığın ve refahın sürdürülmesi için gerekli olan insan yaşamının fizyolojik bir parçasıdır. Uyku, dış uyaranların algılanmasında azalma ve motor aktivitenin durması ile ilişkilidir. Uyku kalitesi diyet, fiziksel aktivite, genetik ve çevresel faktörler gibi birçok faktörden etkilenir.

¹ Doç. Dr. Bilal Şahin, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-4419-1385

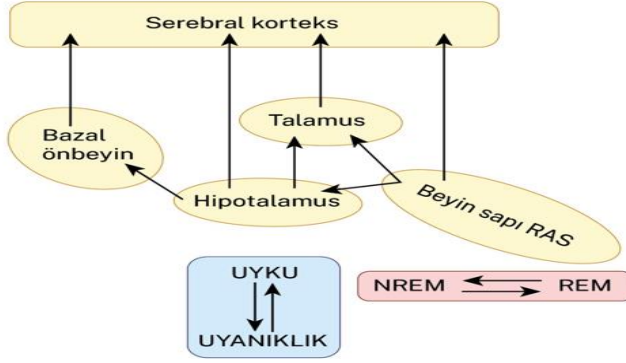
² Öğr. Gör. Tuğba Yıldız Asdemir, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Orcid: 0000-0002-4219-6203

Uykunun vücut üzerinde çok faktörlü bir etkisi vardır. Enerji tüketimini azaltır, beyindeki enerji deposunun geri kazanımını artırır, adaptif ve doğuştan gelen bağışıklık tepkisini düzenler ve hafızanın pekiştirilmesine (edinilen bilgilerin beyinde sabitlenmesine) katkıda bulunur.

UYKU VE UYANIKLIĞIN OLUŞUMU

Uyku-uyanıklık siklusu; biyolojik ritme bağlı olarak oluşur ve oluşumunda 24 saat süren evrelerin tekrarlaması ile oluşan sirkadiyen ritm belirleyicidir. Sirkadiyen ritm anterior hipotalamusta bulunan suprakiazmatik nükleus tarafından düzenlenir. Bu ritmin oluşumunda rol alan en güçlü uyaran güneş ışığıdır. Işık uyarılarının suprakiazmatik nükleusu etkilemesi retinal fotoreseptörler aracılığı ile sağlanır. Bu uyarılara bağlı olarak oluşan bir diğer işlev ise melatonin sentezidir. Melatonin suprakiazmatik nükleusun ritmik aktivitesine bağlı olarak salgılanır ve karanlıkta en yüksek düzeye ulaşarak geri besleme mekanizmasıyla bu nükleusun aktivitesini düzenler. Işığın olmaması ile hipotalamusta nöroendokrin düzenlemeler değişir ve başta melatonin olmak üzere bazı hormonların salgılanması ya da bazılarının baskılanması uykunun başlatılmasına katkıda bulunur. Beyin sapından gelen eksitator uyarıların neden olduğu kortikal aktivasyonun ise uyanıklığı sağladığı kabul edilir. Beyin sapından gelen bu uyarıların ana kaynağı retiküler aktive edici sistem (RAS)'dir. RAS; talamus, ön beynin orta kısmı, hipotalamus, tegmentum, rafe çekirdeği, locus ceruleus gibi uykuda rolü olan anatomik bölgeleri birbirine bağlar ve bileşenleri uykunun oluşturulmasında, sürdürülmesinde ve uyku-uyanıklık durumlarının sağlanmasında kritik öneme sahiptir.

Kortikal Uyanıklığı Sağlayan Subkortikal Yapılar



Ağar, E. (2021). *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Sağlık Bilimleri İçin İnsan Fizyolojisi. (1): İstanbul Tıp Kitabevi*

Fizyolojik uyku, uyku sırasında tekrarlanan REM (hızlı göz hareketleri) aşaması ve NREM (non-REM) aşamasından oluşmaktadır. Yetişkinler genellikle toplam uyku sürelerinin yaklaşık %20-25'ini REM aşamasında, %75-80'ini NREM aşamasında geçirirler ve dört ila beş arasında NREM döngüsüne sahiptirler. REM fazı sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile ilişkilidir ve sıcaklık ve kan basıncında artışa ve kalp atış hızında hızlanmaya yol açar. REM uyku fazı sırasında kas tonusunda da bir azalma ve limbik bölgelerde aktivasyon vardır, bu da REM'in duygusal düzenlemede rol oynadığını düşündürmektedir. NREM aşamaları daha uzundur ve parasempatik sinir sisteminin işleviyle ilişkilidir ve REM aşamasının aksine vücut ısısında, kan basıncında ve nabızda azalmalarla ilişkilidir. NREM uyku aşaması ayrıca hafıza konsolidasyonunu, metabolik düzenlemeyi ve beyin yenilenmesini de destekler. REM uyku sırasında EEG paterni evre-I uykuya benzer ancak REM uykuda ara sıra ritmik teta/delta börtstleri olarak isimlendirilen testere dişi dalgalar görülür. EEG de düşük voltajlı, mikst frekanslı aktivite çok düşük kas tonusu ile birliktedir. Hızlı göz hareketleri uykunun bu safhasının tek karakteristiğidir. Bu evrede yüksek beyin aktivitesi söz konusudur, solunum düzensizdir, kalp

vurum oranı artar, parlak canlı rüyalar, uyku ile ilişkili ereksiyonlar görülebilir. Bazı REM uyku epoklarında göz hareket aktivitesi oldukça yoğun iken diğer bazı zamanlarda göz hareketleri çok az ya da yoktur. REM uykunun bu iki farklı durumu fazik REM uyku ve tonik REM uyku olarak isimlendirilir. REM uykudan uyananların yaklaşık %80'inde rüyalar hatırlanır. Uyku içcikleri, delta dalgaları ve yavaş kortikal dalgalar NREM uykunun dalga karakteristikleridir. Uyku içcikleri talamokortikal nöronlar üzerine inhibitör postsinaptik potansiyelleri düzenleyen GABA erjik retikülo-talamik nöronlar tarafından oluşturulur. Tersine delta dalgaları talamusdan uyarılarla kortikal olarak oluşturulur. NREM uyku sırasında retiküler aktivasyon sistem (RAS) aktivasyonu talamokortikal hiperpolarizasyona cevap olarak azalır. Böylece NREM, talamokortikal inhibisyon tarafından oluşturulan fonksiyonel deafferantasyon ile belirlenir. Yavaş dalgalar, uzamış depolarizasyon ve repolarizasyon sonrası kortikal hücrelerden kaynaklanır ve fronto-paryetal bölgelerde belirgindir. REM aktiviteyi oluşturan nöronlar pons bölgesine lokalize olmuşlardır. Takiben yapılan çalışmalarda laterodorsal tegmentum (LDT) ve pedunkülopontin tegmentum (PDT) da REM uykuya etkilidirler. Uyku sırasında etkin olan nörotransmitterler GABA, uyanıklıktan sorumlu olan nörotransmitterler ise asetilkolin, norepinefrin ve serotonindir. Fakat REM uykusunda asetilkolin aktif olur.

Uyku ve Uyanıklıkla İlgili Beyin Bölgeleri ve Nörotransmitterler

NT	Bölge	Uyanık	NREM	REM
Hipokretin	LPH	+	-	-
Histamin	TMN	+	-	-
Asetilkolin	LDT/PPT	-	-	+
Asetilkolin	Bazal ön beyin	+	-	-
Norepinefrin	LC	+	-	-
Serotonin	DRN	+	-	-
GABA/galanin	VLPO	-	+	-
Dopamin	VTA	+	-	-
Kısaltmalar: LPH, lateral posteriyor hipotalamus; TMN, tuberomamiller çekirdek; LDT, laterodorsal tegmentum; PPT, pedunkülopontin tegmentum; LC, lokus seruleus; DRN, dorsal rafe çekirdeği; VLPO, ventrolateral preoptik alan; VTA, ventral tegmental alan				

Ağar, E. (2021). *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Sağlık Bilimleri İçin İnsan Fizyolojisi. (1): İstanbul Tıp Kitabevi.*

Bu evreler sağlıklı bir şekilde tamamlandığında yetişkin bir insan günde 7-9 saat uyumaktadır.

Özetle; uyku ve uyanıklığı üç temel mekanizma koordine eder.

1. Otonom sinir sistemi dengesi,
2. Homeostatik uyku devamlılığı,
3. Sirkadiyen ritim.

Bu mekanizmalar dinamik bir denge içerisinde uyku ve uyanıklığın sürdürülmesinde rol oynarlar.

UYKUNUN ÖNEMİ

Uyku sırasında kortizol, norepinefrin ve adrenalin salınımında azalma olur. Büyüme hormonları, melatonin ve prolaktin gibi hücre büyümesini etkileyen hormonların konsantrasyonu artar. Prolaktin ve büyüme hormonu, yeni T hücrelerinin farklılaşmasını ve oluşumunu etkiler ve lenfositlerin antijenik tepkisini kontrol eden tip 1 sitokinlerin fonksiyonunu uyarır. Çok az uyuduğunuzda bağışıklık sistemi, vücudun savunma reaksiyonlarında yer alan antikorların sayısını azaltır. Yetersiz uyku,

nörobilişsel işlevden bağışıklık işlevine ve yaşam beklentisine kadar genel insan işlevini ve performansını etkiler.

Uyku enerji tüketimini azaltır (temel metabolizma hızı düşer) ve buna bağlı olarak vücut ısısı azalır. Beyin tarafından tüketilen glikoz da azalır: Non-REM uykuda, uyanık duruma göre daha az glikoz tüketilir (beyin hücrelerinin glikoz talebi daha düşüktür). Bu azalma kan şekeri seviyesinin aşırı düşük olmasından kaynaklanmaz, çünkü uyanıklıkta aynı seviyededir. REM fazı sırasında metabolik hız artar, bu da NREM uyku fazına kıyasla artan glikoz tüketimiyle sonuçlanır.

Uyku sırasında aktif olan glifatik sistem, belirli maddeleri merkezi sinir sisteminden uzaklaştırmak için perivasküler kanal sistemlerini kullanan makroskobik bir sistemdir. Glifatik sistemin işlevi, hücresel solunum sırasında üretilen toksinleri beyinden uzaklaştırmaktır. Uyku sırasında, beyinden toksinlerin atıldığı artan bir kütle akışı vardır. Glifatik sistem aynı zamanda glikozun, amino asitlerin, lipidlerin ve bazı nörotransmitterlerin dağıtımına da katkıda bulunur. Yeterince uyku sağlanamazsa, toksin atılımı azalabilir ve bu da Alzheimer hastalığı gibi birçok nörodejeneratif hastalıkta görülebilen amiloid plakların oluşumuna yol açabilir.

Uyku ve uykusuzluk beynin farklı bağlantılarını etkiler. Uyku sırasında, sinapslar aracılığıyla glia hücreleri ve nöronlar arasında kendiliğinden bir füzyon meydana gelir ve bu da hücre ağlarının oluşumuna yol açar. Ağın özellikleri sinapslar ve sinyal molekülleri tarafından değiştirilir. Uyku sırasında eski gereksiz anılar silinir, yenileri güçlendirilerek konsolidasyon sağlanır ve nöromüsküler döngüler güçlendirilir. Yetersiz veya eksik NREM fazıyla ilişkili uyku bozuklukları, vücudun genel işleyişini etkileyen ve giderek artan bir halk sağlığı sorunudur. Hem hayvanları hem de insanları kapsayan bilimsel çalışmalar, uyku yoksunluğunun/kısıtlamasının bilişsel, immünolojik, metabolik ve hormonal birçok açıdan bozulmalara yol açtığını göstermektedir.

SPORTİF FAALİYETLER VE UYKU

Sporcularda maksimal performansa ulaşabilmek için fiziksel uygunluk, beslenme ve antrenman programlarının yanında uyku düzeni de temel belirleyicidir. Uykunun hem toparlanma süreçlerinde hem de performansın sürdürülmesinde kritik rol oynadığı artık yaygın biçimde kabul görmektedir.

Uyku yoksunluğu sporcularda;

- Anaerobik güçte azalma,
- Reaksiyon süresinde uzama,
- Karar verme ve koordinasyon becerilerinde bozulma,
- Kas glikojen depolarında düşüş,
- Bağışıklık sisteminde baskılanma,
- Metabolik ve endokrin bozukluklar,
- Dayanıklılık performansında azalma,
- Duygudurum ve bilişsel işlev değişiklikleri

gibi olumsuz sonuçlar doğurur.

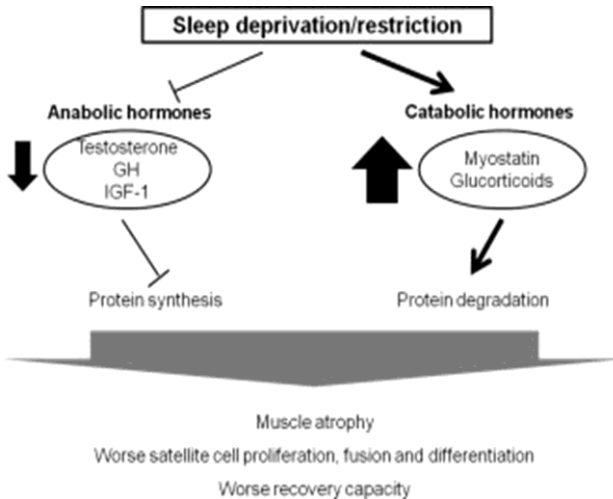
Sağlıklı yetişkinler için 7-9 saat uyku önerilirken, araştırmalar sporcuların optimal performans için 9–10 saatlik daha uzun uyku sürelerine ihtiyaç duyabileceğini göstermektedir. Mah ve arkadaşlarının basketbolcular üzerinde yaptığı çalışmada, uyku süresinin arttırılması; sprint süresi, serbest atış yüzdesi ve üçlük isabet oranında anlamlı artış sağlamıştır. Benzer şekilde Schwartz ve Simon'un tenis oyuncularını üzerinde yaptıkları çalışmada uyku süresinin birkaç saat uzatılmasıyla servis doğruluğunun anlamlı düzeyde arttığını bildirmişlerdir. Skein ve arkadaşlarının atletler üzerinde yaptığı çalışmada ise, 30 saatlik uyku yoksunluğu sonrası izometrik kuvvet, kas glikojeni ve sprint performansında belirgin düşüş saptanmıştır. Uyku kalitesinin bozulması, otonom sinir sistemi

dengeşizliğine yol açabilir ve kronikleştğinde aşırı antrenman sendromu, benzer bulgular ortaya çıkarabilir.

Ayrıca uyku kaybının ardından proinflatuar sitokinlerde (interlökin-6, C-reaktif protein ve tümör nekroz faktörü- α) artışa bağılı bağışıklık fonksiyonları baskılanarak sporcular enfeksiyonlara karşı daha kırılgan hâle gelebilmektedir.

Yapılan çalışmalarda uyku yoksunluğunda hormonal değışiklikler arasında kortizol salgılanmasında artış, testosteron ve insülin benzeri büyüme faktörü 1'de ise yüksek düzeyde proteolitik bir ortamın oluşmasını destekleyen bir azalma vardır. IGF-1 aracılı sinyalleme, kas protein sentezinin uyarılmasında merkezi bir unsurdur, kas büyümesini en iyi şekilde karakterize eder ve iskelet kasındaki adaptif süreçlerle ilişkilidir. Bunun sonucunda uyku eksikliğinin protein sentezi yollarının aktivitesini azalttığını, kas kütlesi kaybına yol açtığını ve dolayısıyla egzersiz, yaralanmalar ve kas atrofisi ile ilişkilili belirli durumların neden olduğu hasardan sonra kas iyileşmesini engellediğı görülmektedir.

Uyku Yoksunluğunun Metabolik ve Endokrinolojik Etkileri



Dattilo ve ark. (2011)

Normalleştirilmiş bir karbonhidrat alımıyla bile uyku yoksunluğu sırasında kas glikojen depoları azalır. Bu muhtemelen sporcuların zorla uyanık kaldıkları süre boyunca enerji tüketiminin bir sonucudur. Önemli enerji harcamalarının meydana geldiği göz önüne alındığında, glikojen rezervlerinin tükenmesine neden olduğundan sporcuların yeterince uyuması hayati önem taşımaktadır.

Uyku yoksunluğunun bilişsel performans üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar, uyku kaybının artmasının genel ruh hali durumlarında kötüleşmeye, yorgunluk, uyku hali ve kafa karışıklığında artışa, canlılıkta ve neşede azalmaya ve depresyonda artışa yol açtığını göstermektedir. Fiziksel etkilerinin yanı sıra neden olduğu psikomotor performansın azalması, tepki süresinin uzaması, dikkat dağınıklığı ve ruh hâli değişimleri gibi bilişsel etkiler de sportif başarıyı olumsuz yönde etkilemektedir. Sonuç olarak; bir sporcunun potansiyelinin zirvesine ulaşması için, fiziksel kondisyon ve beslenme gibi iyi bilinen etkilere ek olarak uyku da aynı derecede önemli rol oynamaktadır.

MÜDAHALELER: UYKUNUN SPORCU PERFORMANSI ÜZERİNE ETKİLERİNİ AZALTMAYA YÖNELİK UYGULAMALI YAKLAŞIMLAR

Uyku yoksunluğunun fiziksel ve bilişsel anlamda olumsuz etkileri göz önüne alındığında, uykuya yönelik müdahaleler sporcu sağlığı ve performans yönetiminin önemli bir bileşeni hâline gelmiştir. Güncel literatür, uygun şekilde planlanan uyku stratejilerinin hem fiziksel hem de bilişsel performans üzerinde koruyucu ve iyileştirici etkiler sağlayabileceğini göstermektedir.

Uyku Süresinin Artırılması (Uyku Bankacılığı)

Uyku süresinin planlı olarak artırılmasını ifade eden uyku bankacılığı (sleep banking), literatürde en güçlü kanıta sahip müdahalelerden biridir. Yoğun antrenman veya müsabaka dönemleri

öncesinde birkaç gece boyunca uyku süresinin uzatılmasının, reaksiyon zamanı, sprint performansı, güç üretimi ve algılanan efor üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu bildirilmektedir. Bu yaklaşım, merkezi yorgunluğun azaltılmasına ve performansın korunmasına katkı sağlamakta; özellikle uyku açığı birikmiş sporcularda performans düşüşünü sınırlayabilmektedir.

Uyku Hijyeni Eğitimi

Uyku hijyeni, sağlıklı ve sürdürülebilir uyku alışkanlıklarının geliştirilmesini hedefleyen davranışsal düzenlemeleri kapsamaktadır. Düzenli yatma ve uyanma saatleri, uyku öncesi mavi ışık maruziyetinin azaltılması, uyku ortamının karanlık ve serin tutulması ile kafein ve alkol tüketiminin kontrolü bu eğitimin temel unsurlarıdır. Uyku hijyeninin tek başına performans artışı sağlamaktan ziyade, uyku kalitesini ve süresini iyileştirerek toparlanma süreçlerini dolaylı olarak desteklediğini göstermektedir. Özellikle genç sporcular ve düzensiz uyku alışkanlıklarına sahip bireylerde uyku hijyeni eğitiminin daha belirgin yarar sağladığı bildirilmektedir.

Planlı Gündüz Uykuları (Napping)

Planlı gündüz uykuları, kısa sürede uyanıklığı artıran ve yorgunluğu azaltan pratik bir müdahale olarak öne çıkmaktadır. Kısa süreli (10–30 dakika) gündüz uykularının dikkat, reaksiyon zamanı ve bilişsel performansı hızlı biçimde iyileştirdiği; daha uzun süreli (60–90 dakika) gündüz uykularının ise motor öğrenme, nöromüsküler fonksiyon ve güç üretimini desteklediği belirtilmektedir.

Sirkadiyen Ritim ve Seyahat Stratejileri

Uluslararası müsabakalar ve sık seyahat gerektiren spor dallarında sirkadiyen ritim uyumsuzluğu performans üzerinde belirgin olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Jet lag yönetimine

yönelik stratejiler arasında uyku-uyanıklık saatlerinin kademeli olarak yeni zaman dilimine uyarlanması, ışık maruziyetinin zamanlanması ve melatonin kullanımı yer almaktadır. Bu müdahalelerin, sirkadiyen uyumu hızlandırarak bilişsel ve fiziksel performans kaybını sınırladığı bildirilmektedir. Planlı ve bireyselleştirilmiş uygulamalar, özellikle çok günlük yarışmalar sırasında performans sürdürülebilirliğini destekleyebilmektedir.

Kaynakça

1.Bonnar, D., Bartel, K., Kakoschke, N., & Lang, C. (2018). Sleep interventions designed to improve athletic performance and recovery: A systematic review of current approaches. *Sports Medicine*, 48(3), 683–703. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0832-x>

2.Bora, İ. H., & Bican, A. (2007). Uyku fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, 3(23), 1–6.

3.Craven, J., McCartney, D., Desbrow, B., Sabapathy, S., Bellinger, P., Roberts, L., & Irwin, C. (2022). Effects of acute sleep loss on physical performance: A systematic and meta-analytical review. *Sports Medicine*, 52(11), 2669–2690. <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01706-y>

4.Cunha, L.A., Costa, J.A., Marques, E.A. et al (2023). The Impact of Sleep Interventions on Athletic Performance: A Systematic Review. *Sports Med* 58(9). <https://doi.org/10.1186/s40798-023-00599-z>

5.Dattilo, M., Antunes, H. K., Medeiros, A., Mônico Neto, M., Souza, H. S., Tufik, S., & de Mello, M. T. (2011). Sleep and muscle recovery: Endocrinological and molecular basis for a new and promising hypothesis. *Medical Hypotheses*, 77(2), 220–222. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.>

6.Everson, C. A., & Crowley, W. R. (2004). Reductions in circulating anabolic hormones induced by sustained sleep deprivation in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 286(6), E1060–E1070. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00553>

7.Fullagar, H. H., Skorski, S., Duffield, R., Hammes, D., Coutts, A. J., & Meyer, T. (2015). Sleep and athletic performance: The effects of sleep loss on exercise performance,

and physiological and cognitive responses to exercise. *Sports Medicine*, 45(2), 161–186. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0260-0>

8. de Jonge, J., & Taris, T. W. (2025). Sleep Matters: Profiling Sleep Patterns to Predict Sports Injuries in Recreational Runners. *Applied Sciences*, 15(19), 10814. <https://doi.org/10.3390/app151910814>

9. Mah, C. D., Mah, K. E., Kezirian, E. J., & Dement, W. C. (2011). The effects of sleep extension on the athletic performance of collegiate basketball players. *Sleep*, 34(7), 943–950. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1132>

10. Malhotra, R. K. (2017). Sleep, recovery, and performance in sports. *Neurologic Clinics*, 35(3), 547–557. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.03.002>

11. Nédélec, M., Halson, S., Abaidia, A. E., Ahmaidi, S., & Dupont, G. (2015). Stress, sleep and recovery in elite soccer: A critical review of the literature. *Sports Medicine*, 45(10), 1387–1400. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0358-z>

12. Schwartz, J., & Simon, R. D., Jr. (2015). Sleep extension improves serving accuracy: A study with college varsity tennis players. *Physiology & Behavior*, 151, 541–544. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.08.035>

13. Sejbuk, M., Mirończuk-Chodakowska, I., & Witkowska, A. M. (2022). Sleep quality: A narrative review on nutrition, stimulants, and physical activity as important factors. *Nutrients*, 14(9), 1912. <https://doi.org/10.3390/nu14091912>

14. Skein, M., Duffield, R., Edge, J., Short, M. J., & Mündel, T. (2011). Intermittent-sprint performance and muscle glycogen after 30 h of sleep deprivation. *Medicine & Science in*

Sports & Exercise, 43(7), 1301–1311.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31820abc5a>

15.Şahin, L., & Aşcıoğlu, M. (2013). Uyku ve uykunun düzenlenmesi. Sağlık Bilimleri Dergisi, 22(1), 93–98.

16.Ulusoy, Y. (2020). Uykunun egzersiz performansı üzerine etkisi: Uyku, beslenme ve toparlanma ilişkisi. ÇOMÜ Spor Bilimleri Dergisi, 3(3), 1–22.

17.Vitale, K. C., Owens, R., Hopkins, S. R., & Malhotra, A. (2019). Sleep hygiene for optimizing recovery in athletes: Review and recommendations. International Journal of Sports Medicine, 40(8), 535–543. <https://doi.org/10.1055/a-0905-3103>

BÖLÜM 8

AEROBİK EGZERSİZİN ÖĞRENME VE SİNAPTİK PLASTİSİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

İSA YEŞİLYURT¹

Giriş

Egzersiz tipleri genel olarak aerobik (dayanıklılık, dinamik) ve direnç (anaerobik, statik, kuvvet) şeklinde ikiye ayrılır. Günlük aktivitelerimiz ve spor dalları, bu iki tipin farklı kombinasyonları şeklinde gerçekleşir. Egzersiz sırasında kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi, vücudun artan enerji talebini karşılamak için entegre bir şekilde işlev görür.

Düzenli fiziksel aktivite; kan basıncını düzenler, insülin duyarlılığını artırır ve damar sertliğini yavaşlatarak ölüm riskini azaltır. Egzersiz, istirahat kalp hızını düşürerek kalpte sağlıklı yapısal değişimlere yol açsa da çok yoğun ve uzun süreli antrenmanların potansiyel riskleri hala tartışılmaktadır. Egzersizin koruyucu mekanizmalarını tam olarak anlamak için yeni bilimsel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Yalova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-2164-4580

Egzersizin solunum üzerindeki etkileri daha değişkendir. Dinamik egzersizler akut dönemde bronşları genişletip oksijen taşıma kapasitesini artırırken, anaerobik enerji yolaklarını kullanan statik egzersizlerde benzer bir oksijen tüketime artışı görölmez. Egzersizin akciğer kapasitesini kalıcı olarak artırıp artırmadığı hala kesinleşmemiştir; bu nedenle solunum kapasitesi, elit sporcular için genellikle sınırlayıcı bir faktör olarak kabul edilir (Charlton & Crawford, 1997).

Egzersizin fizyolojik etkileri kardiyovasküler sistemle sınırlı olmayıp multisistemik özelliktedir. Bu bakımdan özellikle sinir sistemi üzerine etkileri ve nörolojik hastalıkların tedavisindeki potansiyel yeri ilgi çekici bulunmakta ve sıklıkla araştırma konusu olmaktadır. İskelet kaslarından salgılanan miyokinler ve artan BDNF seviyeleri bilişsel işlevleri, ruh halini ve iştahı olumlu etkiler. Bu durum, kas dokusu ile beyin arasında güçlü bir kimyasal iletişim hattı olduğunu göstermektedir (Pedersen, 2019).

Egzersizin etkilerinin incelenmesi için genellikle araştırılan ölçülebilir belirteç olarak; kortikal uyarılabilirlik, nöroplastisite, nörotrofik faktörler ve öğrenme modelleri kullanılmaktadır. Ayrıca egzersizin türü, süresi, yoğunluğu gibi faktörlerin etkinliği etkilediği anlaşılmaktadır.

Bu bölümde aerobik egzersizin nöroplastisite ve bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisine dair güncel araştırmalar incelenmiştir. Yapılan literatür özetinde özellikle randomize kontrollü insan çalışmaları tercih edilmiştir.

Egzersizin Yoğunluğu

Egzersiz yoğunluğu ve süresi, nöroplastisite, öğrenme ve biliş üzerinde farklı ve spesifik etkiler yaratmaktadır. Bu etkiler genellikle egzersizin türüne (aerobik/dayanıklılık veya direnç) ve süresine (akut veya kronik) bağlı olarak değişir.

Sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir araştırma, yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin (HIIT), motor korteks sinaptik plastisitesini artırmada, orta yoğunluklu sürekli egzersiz veya dinlenmeye göre daha tutarlı ve daha büyük bir etki gösterdiğini saptamıştır (Andrews vd., 2020).

Reycraft ve ark., 8 erkek gönüllü ile yaptıkları çalışmada, farklı egzersiz yoğunluklarının dolaşımdaki “beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF)” ve irisin üzerindeki akut etkilerini incelemiştir. Çalışmanın sonuçları, sprint aralıklı antrenman (SIT) modelinin orta ve şiddetli sürekli antrenmana kıyasla egzersiz sonrasında en yüksek plazma BDNF konsantrasyonunu ortaya çıkardığını ve BDNF seviyelerinin yoğunluğa bağlı bir şekilde arttığını göstermektedir. Ayrıca, kan laktatı ile BDNF değişimi arasında pozitif bir ilişki bulunmuş, yüksek yoğunluklu egzersizin nörolojik sağlığı desteklemedeki potansiyel rolü vurgulanmıştır (Reycraft vd., 2020).

Aerobik egzersizlerin öğrenme üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 4 haftalık bir dayanıklılık antrenmanı programının, antrenmansız bireylerde zihinsel zorlanmaya karşı toleransı artırıp artıramayacağını incelenmiştir. Yirmi antrenmansız genç yetişkinin katıldığı çalışmada, katılımcılar fiziksel antrenman veya plasebo grubuna rastgele ayrılmış ve antrenman öncesi ve sonrası döngü süresi performansı test edilmiştir. Temel bulgu, fiziksel antrenman grubunun, zihinsel bir görevden sonra gerçekleştirdiği döngü süresi performansını plasebo grubuna kıyasla önemli ölçüde artırarak zihinsel zorlanmaya karşı daha yüksek bir tolerans geliştirdiğini göstermiştir. Bu sonuç, dayanıklılık antrenmanının zihinsel dayanıklılığı artırma potansiyelini vurgulamakta, ancak antrenmanın bilişsel performansta doğrudan bir iyileşmeye yol açmadığını belirtmektedir (Filipas vd., 2020).

Bir diğer çalışmada sağlıklı genç erkek denekler üzerinde tek bir aerobik egzersiz seansının öğrenme üzerindeki akut etkilerini

incelemiştir. Çalışma, görme ve motor olmak üzere iki farklı alanda öğrenme mekanizmalarının egzersizden nasıl etkilendiğini test etmiştir. Elde edilen bulgular, orta yoğunlukta fiziksel aktivitenin hem görsel hem de motor alanlarda öğrenme mekanizmalarını önemli ölçüde kolaylaştırdığını ve bu olumlu etkilerin egzersiz bitiminden sonra en az 30 dakika devam ettiğini göstermiştir. Bu sonuç, fiziksel aktivitenin beyin plastisitesini teşvik edebileceğini ve nörorehabilitasyon stratejileri için potansiyel bir araç olabileceğini düşündürmektedir (Perini vd., 2016).

Fiziksel aktivitenin nöroplastisite ve biliş ile arasındaki karmaşık ilişkiyi inceleyen çalışmalar özetle aerobik egzersizin beyin fonksiyonları üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu ve özellikle yüksek yoğunluklu aktivitenin kortikal uyarılabilirliği ve bilişsel iyileşmeyi artırabildiğini vurgulamaktadırlar. Bir araştırma, egzersizin nöroplastisiteyi destekleyen kritik bir protein olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) seviyelerini artırdığını, aynı zamanda serebral ve serebellar kortekslerde yapısal değişimlere yol açtığını göstermektedir. Sonuç olarak bu bulgular düzenli fiziksel aktivitenin yaş veya beyin hastalığı varlığı fark etmeksizin, bireylerin beyin sağlığı ve yürütücü işlevleri için hayati bir rol oynadığını güçlü bir şekilde desteklemektedir (Revelo Herrera & Leon-Rojas, 2024).

Egzersiz Süresi

Egzersizin nörobilişsel sistem üzerindeki etkileri değerlendirilirken, müdahalenin süresi temel belirleyici değişkenlerden biri olarak öne çıkmaktadır. Literatürde uzun süreli egzersiz programlarının beyin yapısı ve bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkileri ayrıntılı biçimde ortaya konmuş olsa da son yıllarda tek seanslık (akut) ya da haftalarla sınırlı kısa süreli egzersiz uygulamalarının da nöroplastisiteyi tetikleyebileceği yönünde artan kanıtlar bulunmaktadır.

Kronik egzersizin etkileri daha yaygın olarak bilinmekle birlikte beyin stimölasyon çalışmaları, tek bir aerobik egzersizin dahi nöroplastisiteyi uyarabileceğini göstermektedir (Mang vd., 2016). Perini ve ark., yaptıkları çalışmada tek bir aerobik egzersiz seansının görsel ve motor alanlardaki öğrenme mekanizmalarını önemli ölçüde kolaylaştırabildiğini ve bu olumlu etkilerin egzersizden sonra en az 30 dakika sürebildiğini tespit etmiştir (Perini vd., 2016). Ayrıca, bir diğerk çalışmada nöroplastisiteyi uyan biyokimyasal belirteçlerden biri olan BDNF'nin düzeyinin tek bir egzersiz sonrası arttığı, ancak egzersiz sonrası eski seviyelerine geri düştüğü bulunmuştur (Reycraft vd., 2020). Bu alışmalar birlikte değerkendirildiğinde, akut egzersizin de nöroplastisite ve bilişsel işlevler üzerine olumlu etkiler gösterdiğine dair önemli kanıtlar olduğu anlaşılmaktadır.

Kısa süreli bir programın etkilerini değerkendirmeyi amaçlayan bir randomize kontrollü çalışmada, 57–75 yaş aralığında, sedanter yaşam süren ve bilişsel açıdan sağıklı 37 yetişkin 12 hafta boyunca haftada üç gün uygulanan denetimli aerobik egzersiz programına ya da bekleme listesi kontrol koşuluna rastgele atanmıştır. Egzersiz grubunda izlem süresince özellikle anterior singulat kortekste istirahat durumundaki serebral kan akımında artış saptanmış, anlık ve gecikmeli bellek performansındaki gelişmelerin ise erken dönemde gözlenen hipokampal perfüzyon artışlarıyla pozitif yönde ilişkili olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak, kardiyovasküler uygunluğu yansıtan VO₂max değerklerinde ve algılanan efor düzeylerinde anlamlı iyileşmeler elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, görece kısa süreli aerobik egzersiz uygulamalarının dahi yaşlanan beyinde serebral dolaşımı ve bilişsel işlevleri destekleyerek nöroplastik süreçleri güçlendirebileceğine işaret etmektedir. (Chapman vd., 2013).

Genel olarak değerkendirildiğinde, mevcut bulgular egzersizin nörobilişsel etkilerinin yalnızca uzun süreli ve kronik

uygulamalarla sınırlı olmadığını, akut ve kısa süreli egzersizlerin de geçici ya da kalıcı nöroplastik değişimleri başlatabildiğini göstermektedir. Tek bir egzersiz seansının dahi öğrenme süreçlerini kolaylaştırabilmesi ve nörotrofik faktörlerde kısa süreli artışlar yaratması, egzersizin beyin üzerinde hızlı etkiler oluşturabildiğine işaret etmektedir. Öte yandan, haftalarla sınırlı müdahalelerin serebral perfüzyon, bellek performansı ve kardiyovasküler uygunluk üzerindeki kazanımları, bu erken etkilerin zamanla işlevsel bilişsel çıktılara dönüşebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, gelecekte yapılacak çalışmaların egzersiz süresi, yoğunluğu ve sıklığının nörobilişsel sonuçlar üzerindeki etkileşimlerini daha ayrıntılı biçimde incelemesi, klinik ve koruyucu uygulamalar açısından önemli katkılar sağlayacaktır.

Direnç Egzersizi

Yaşlanma süreciyle birlikte ortaya çıkan bilişsel gerileme ve beyin hacmindeki azalma, sağlıklı yaşlanmanın önündeki en önemli engellerden biridir. Bu bağlamda fiziksel egzersiz, özellikle de farklı egzersiz türlerinin beyin sağlığı üzerindeki özgül katkıları, son yıllarda artan bir araştırma ilgisi kazanmıştır. Aerobik egzersizin bilişsel ve yapısal beyin yararları görece iyi tanımlanmış olsa da direnç egzersizinin uzun vadeli nörobilişsel etkileri daha sınırlı sayıda çalışma ile ele alınmıştır.

Mevcut kanıtlar aerobik egzersizin bilişsel gerilemeyi yavaşlatabildiğini ve yaşa bağlı beyin atrofisini sınırlayabildiğini gösterirken, direnç egzersizinin bilişsel performans ve beyin yapısı üzerindeki uzun dönem sonuçları daha az netlik taşımaktadır. Bu boşluğu ele alan randomize kontrollü bir çalışmada, 155 yaşlı kadın katılımcı 52 hafta boyunca haftada bir gün ya da iki gün direnç egzersizi programına veya haftada iki gün uygulanan denge-tonlama egzersizlerine randomize edilmiştir. Müdahalenin ardından katılımcılar birinci ve ikinci yıllarda izlenmiştir. İki yıllık takip

sonuçları, her iki direnç egzersizi sıklığının da denge-tonlama grubuna kıyasla yürütücü işlevlerde anlamlı kazanımlar sağladığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte haftada iki gün uygulanan direnç egzersizi, bellek performansında artış, kortikal beyaz cevherdeki atrofinin azalması ve kas gücünde belirgin gelişmelerle ilişkilendirilmiştir. Bu kazanımların birbirinden bağımsız mekanizmalarla gerçekleştiği bildirilmiştir. Bulgular, direnç egzersizinin yaşlı kadınlarda bilişsel işlevleri destekleyen ve beyaz cevher bütünlüğünü koruyan kalıcı etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir (Best vd., 2015).

Hafif bilişsel bozukluk ve sarkopeni, ileri yaşta sıklıkla eş zamanlı görülen ve kronik inflamasyon, nöroplastisitede azalma ve kas fonksiyonlarında bozulma gibi ortak patofizyolojik süreçleri paylaşan durumlar olarak tanımlanmaktadır. Direnç egzersizi antrenmanı (RET), bu ortak mekanizmaları hedefleyebilen etkili bir non-farmakolojik müdahale olarak öne çıkmaktadır. Preklinik ve klinik çalışmalar, RET'nin nöroinflamatuvar yanıtları baskıladığını, nörotrofik faktör düzeylerini ve hipokampal nörojenezi artırdığını ve buna paralel olarak beyin yapılarında koruyucu etkiler sağladığını göstermektedir. Nörogörüntüleme bulguları özellikle hipokampus ve prekuneus bölgelerinde gri cevher korunumu ile beyaz cevher bağlantılarında iyileşmelere işaret etmektedir. Klinik düzeyde ise RET'nin yürütücü işlevler, bellek ve genel bilişsel performans üzerinde anlamlı ve 18 aya kadar sürebilen kazanımlar sağladığı rapor edilmiştir. Bu sonuçlar, direnç egzersizinin hafif bilişsel bozukluktan Alzheimer hastalığına geçiş sürecini yavaşlatabilecek çok boyutlu bir müdahale potansiyeline sahip olduğunu desteklemektedir (Oporto-Colicoi vd., 2025).

Alzheimer hastalığı, nöronal ağların ilerleyici kaybı ve buna eşlik eden belirgin gri cevher atrofisi ile seyreden, demansın en yaygın formu olarak kabul edilmektedir. Hastalığın bireysel ve toplumsal düzeyde yarattığı yüksek yük, koruyucu ve yavaşlatıcı

stratejilerin önemini artırmaktadır. Bu çerçevede direnç egzersizi antrenmanı; kortikal ve hipokampal hacmi desteklemesi, nöroplastik süreçleri güçlendirmesi ve bilişsel işlevlerde iyileşme sağlaması nedeniyle Alzheimer hastalığı açısından umut vadeden bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Güncel derlemeler, direnç egzersizinin Alzheimer hastalığının önlenmesi veya ilerlemesinin yavaşlatılmasında rol oynayabilecek moleküler ve hücrel mekanizmaları ayrıntılı biçimde tartışmaktadır (Sepúlveda-Lara vd., 2024).

Genel olarak değerlendirildiğinde, direnç egzersizi yalnızca kas gücü ve fiziksel işlevleri destekleyen bir antrenman modeli olmanın ötesinde, yaşa bağlı bilişsel gerileme ve nörodejeneratif süreçlere karşı beyin sağlığını koruyucu çok yönlü etkiler sunmaktadır. Uzun dönemli ve iyi yapılandırılmış direnç egzersizi programlarının, özellikle risk altındaki yaşlı bireylerde bilişsel rezervi artırma ve nörodejeneratif hastalıkların seyrini yavaşlatma potansiyeli taşıdığı görülmektedir. Bu nedenle, gelecekte yapılacak çalışmaların egzersiz dozu, süresi ve bireysel yanıt farklılıklarını dikkate alarak klinik uygulamalara yol gösterici kanıtlar üretmesi önem taşımaktadır.

Özel Egzersiz Türleri

Fiziksel egzersizin beyin sağlığı üzerindeki etkileri uzun süre ağırlıklı olarak aerobik egzersiz bağlamında ele alınmıştır. Ancak son yıllarda, özellikle duyu-sal-motor entegrasyonu ve vestibüler sistemi hedefleyen egzersiz türlerinin de beyin yapısı ve işlevi üzerinde özgül nöroplastik etkiler oluşturabileceği yönünde güçlü kanıtlar ortaya konmuştur. Bu yaklaşım, denge ve postüral kontrolün yalnızca periferik değil, aynı zamanda merkezi sinir sistemi düzeyinde uyarlanabilir süreçler içerdiğini vurgulamaktadır.

Güncel araştırmalar, aerobik egzersizin ötesine geçen denge odaklı müdahalelerin de kortikal ve subkortikal yapılarda ölçülebilir

yapısal değişikliklere yol açabildiğini göstermektedir. Bu çerçevede yürütölen randomize kontrollö bir çalışmada, 19–65 yaş aralığında yer alan 37 sağlıklı yetişkin birey, 12 hafta süreyle denge egzersizi programına veya gevfeme temelli bir kontrol programına atanmıştır. Denge egzersizi uygulanan grupta denge performansında belirgin bir iyileşme gözlenmiş; buna eşlik eden yapısal beyin değişiklikleri superior temporal korteks, görsel asosiyasyon alanları, posterior singulat korteks, superior frontal sulkus ve precentral girus düzeyinde kortikal kalınlık artışı şeklinde rapor edilmiştir. Ayrıca putamen hacminde saptanan azalma, denge performansındaki kazanımlarla anlamlı ilişki göstermiştir. Bu sonuçlar, denge egzersizlerinin görsel–vestiböler işleme ve mekânsal yönelimle ilişkili nöral ağlarda nöroplastisiteyi tetikleyebileceğine işaret etmektedir (Rogge vd., 2018).

Yaşlı bireylerde yürütölen bir başka randomize kontrollö çalışmada ise sistematik denge egzersizlerinin postöral kontrolle ilişkili beyin aktivitesi ve nörotrofik yanıtlar üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Ortalama yaşı 65 olan 74 katılımcı, klasik denge egzersizi, sanal gerçeklik destekli denge egzersizi ve kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. On iki haftalık müdahale sonrasında, denge eğitimi uygulanan gruplarda tamamlayıcı motor alan, supramarginal girus/posterior insula, orta oksipital girus (V5 alanı) ve serebellum gibi bölgelerde anlamlı aktivite değişiklikleri saptanmıştır. Bu bulgular, yaşlanma ile ilişkili kortikal aşırı aktivasyon paternlerinin egzersiz yoluyla modöle edilebileceğini düşündürmektedir. Buna ek olarak, klasik denge egzersizi grubunda serum BDNF düzeylerinde belirgin bir artış rapor edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, düzenli denge egzersizlerinin yaşlı bireylerde nöroplastik süreçleri destekleyen etkili bir müdahale olduğunu ortaya koymaktadır (Kubica vd., 2019).

Birlikte değerlendirildiğinde, denge ve vestiböler sistemi hedefleyen egzersiz türlerinin hem genç hem de yaşlı bireylerde

beyin yapısı ve işlevi üzerinde anlamlı nöroplastik etkiler oluşturabildiği görülmektedir. Bu egzersizlerin, görsel-vestibüler entegrasyon, postüral kontrol ve mekânsal bilişle ilişkili nöral ağları güçlendirmesi, bilişsel işlevlere dolaylı katkılar sağlayabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, denge odaklı egzersizlerin yaşlanmaya bağlı bilişsel ve motor gerilemenin önlenmesinde tamamlayıcı bir strateji olarak değerlendirilmesi ve gelecekte klinik uygulamalara daha sistematik biçimde entegre edilmesi önem taşımaktadır.

Aerobik Egzersizin Bilişsel İşlevler Üzerine Etkileri

Aerobik egzersizin etkilerine dair çalışmalar, birçok farklı yönden bilişsel işlevlerin olumlu etkilendiğini göstermektedir. Bu yaygın etkilerden dolayı egzersizin hem sağlıklı bireylerde hem de çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarda umut verdiği söylenebilir.

Aerobik egzersiz, yaşlanan yetişkinlerde bellek gibi bilişsel süreçleri iyileştiren düşük maliyetli bir yöntem olarak umut vaat etmektedir (Chapman vd., 2013). Akut bir aerobik egzersiz seansı, görsel ve motor alanlarda sinaptik aktivitedeki değişikliklerin doğrudan bir gösterimi olarak kabul edilen öğrenme mekanizmalarını önemli ölçüde kolaylaştırabilir. Bu olumlu etkiler, egzersiz bitiminden sonra en az 30 dakika sürebilmektedir (Perini vd., 2016).

Kısa süreli (3 aylık) aerobik egzersiz programı, sağlıklı ancak sedanter (hareketsiz) yaşlı yetişkinlerde anlık ve gecikmeli bellek performansında önemli kazançlar sağlamıştır (Chapman vd., 2013). Düzenli aerobik egzersiz, BDNF salınımını artırarak nöroplastisiteyi tetikler (Oporto-Colicoi vd., 2025). BDNF, bilişsel süreçleri destekleyen ve uzamsal belleği ve öğrenmeyi geliştiren kritik bir nörotransmitterdir (Pareja-Galeano vd., 2013). Kronik aerobik egzersiz programları, hipokampal hacmi artırarak belleği iyileştirmekle ilişkilendirilmiştir (Shimada vd., 2017).

Yürütücü işlevler, bireyin hedef odaklı ve kontrollü davranışlarını yöneten bilişsel süreçleri kapsar. 4 haftalık dayanıklılık (aerobik) antrenman programı, antrenmansız bireylerde zihinsel yorgunluğa karşı toleransı artırmıştır. Bu, zihinsel çabanın ardından gelen fiziksel performansın, kontrol grubuna kıyasla daha az düşüş göstermesiyle ölçülmüştür. Bu bulgu, aerobik egzersizin bilişsel yorgunluğa karşı direnci artırma potansiyelini göstermektedir (Filipas vd., 2020).

Hafif yoğunluklu aerobik egzersiz (bisiklet), sağlıklı genç yetişkinlerde çoklu görev performansının tepki süreleri gibi bazı yönlerini iyileştirmiştir (Morris vd., 2020).

Aerobik egzersiz seansları, planlama, görev değiştirme, yanıt inhibisyonu ve çalışma belleği gibi yürütücü işlevlerde iyileşme sağlayabilir (Revelo Herrera & Leon-Rojas, 2024). Hafif aerobik egzersiz, genç yetişkinlerde yanıt inhibisyonu (Stroop testi) ve saptanabilirlik (dikkat/tepki süresi) gibi görevlerde iyileşme eğilimleri göstermiştir (Gomes-Osman vd., 2017).

Fiziksel aktivite, yaşlı bireylerde dikkat, işlem hızı ve yürütücü işlevlerin yanı sıra sensörimotor yetenekleri de iyileştirmekle ilişkilendirilmiştir (Shimada vd., 2017).

Aerobik egzersiz, beynin kimi bölgelerinde istirahat halindeki serebral kan akışını artırarak beyin sağlığına fayda sağlamıştır (Chapman vd., 2013).

Bütün bu veriler bir yana, hafif biliş bozukluğu ve demansta direnç egzersizlerinin aerobik egzersizden daha büyük potansiyele sahip olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Oporto-Colicoi vd., 2025). Uzun dönem direnç egzersizinin de yürütücü işlevleri olumlu etkilediği ve bu etkinin uzun süre devam ettiği saptanmıştır. Ayrıca kortikal beyaz cevher volümünü koruduğu belirlenmiştir (Best vd., 2015). Direnç egzersizlerinin bu konuda etkilerine dair çalışmalar görece daha yeni ve çoğunlukla in vivo

olması bir yana, mevcut veriler direnç egzersizlerinin “yeni trend” olarak nitelenmesini doğurmuştur (Sepúlveda-Lara vd., 2024).

Egzersiz müdahalesinin, yaşları 18 ila 80 arasında değişen sağlıklı bireylerde beyin hacminde artış, doku yoğunluğunda iyileşme ve nöroplastisite gibi hem yapısal hem de işlevsel adaptasyonlara yol açtığı görülmektedir. Fiziksel aktivitenin beyin sağlığını ve bilişi iyileştirmek için etkili bir non-farmakolojik strateji olarak yeri güçlenmektedir (Rosso vd., 2025). Tüm bu sunulan literatür birlikte değerlendirildiğinde aerobik egzersizin nöroplastisite ve bilişsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerine dair çok güçlü kanıtlar olduğu ve direnç egzersizinin ise potansiyel vaat ettiği anlaşılmaktadır.

Her ne kadar mevcut çalışmalar çok değerli bulgular sunsa da bu bulguların klinik ve toplumsal uygulamalara etkin biçimde aktarılabilmesi için gelecekteki araştırmaların daha hedefli ve bütüncül bir yaklaşımla sürdürülmesi gerekmektedir. Bu bağlamda, egzersiz tedavisinin klasik medikal tedavide kullanılan doz–yanıt ilişkileri, minimal etkili doz gibi parametreler açısından optimize edilmesi ve protokollerin standardize edilmesi muhtemel zorluk olarak gözükmektedir. Bu nedenle bu protokolleri standardize etmeyi amaçlayan araştırmaların gerekliliği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, BDNF ve ilişkili nörotrofik yollar, genetik varyasyonlar, hücresel mekanizmalar ve gelişmiş görüntüleme teknikleri aracılığıyla egzersizin biliş üzerindeki etkilerinin altında yatan biyolojik süreçlerin daha derinlemesine aydınlatılması gereklidir.

Gelecek çalışmaların, klinik popülasyonlar, yaşlı bireyler ve nörogelişimsel bozukluğu olan çocuklar gibi farklı gruplarda uzun vadeli ve metodolojik olarak güçlü tasarımlar benimsemesi, uyku ve çevresel etmenler gibi değişkenleri dikkate alması önem taşımaktadır.

Kaynakça

Andrews, S. C., Curtin, D., Hawi, Z., Wongtrakun, J., Stout, J. C., & Coxon, J. P. (2020). Intensity Matters: High-intensity Interval Exercise Enhances Motor Cortex Plasticity More Than Moderate Exercise. *Cerebral Cortex*, 30(1), 101-112.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhz075>

Best, J. R., Chiu, B. K., Liang Hsu, C., Nagamatsu, L. S., & Liu-Ambrose, T. (2015). Long-Term Effects of Resistance Exercise Training on Cognition and Brain Volume in Older Women: Results from a Randomized Controlled Trial. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(10), 745-756.
<https://doi.org/10.1017/S1355617715000673>

Chapman, S. B., Aslan, S., Spence, J. S., DeFina, L. F., Keebler, M. W., Didehbani, N., & Lu, H. (2013). Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00075>

Charlton, G. A., & Crawford, M. H. (1997). Physiologic Consequences of Training. *Cardiology Clinics*, 15(3), 345-354.
[https://doi.org/10.1016/S0733-8651\(05\)70344-1](https://doi.org/10.1016/S0733-8651(05)70344-1)

Filipas, L., Martin, K., Northey, J. M., La Torre, A., Keegan, R., & Rattray, B. (2020). A 4-week endurance training program improves tolerance to mental exertion in untrained individuals. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 23(12), 1215-1219.
<https://doi.org/10.1016/j.jsams.2020.04.020>

Gomes-Osman, J., Cabral, D. F., Hinchman, C., Jannati, A., Morris, T. P., & Pascual-Leone, A. (2017). The effects of exercise on cognitive function and brain plasticity – a feasibility trial. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 35(5), 547-556.
<https://doi.org/10.3233/RNN-170758>

Kubica, J., Szymura, J., Domagalik, A., Golda, S., Wiecek, M., Fafrowicz, M., Marek, T., & Pera, J. (2019). Systematic Balance Exercises Influence Cortical Activation and Serum BDNF Levels in Older Adults. *Journal of Clinical Medicine*, 8(11), 1910. <https://doi.org/10.3390/jcm8111910>

Mang, C. S., Brown, K. E., Neva, J. L., Snow, N. J., Campbell, K. L., & Boyd, L. A. (2016). Promoting Motor Cortical Plasticity with Acute Aerobic Exercise: A Role for Cerebellar Circuits. *Neural Plasticity*, 2016, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2016/6797928>

Morris, T. P., Fried, P. J., Macone, J., Stillman, A., Gomes-Osman, J., Costa-Miserachs, D., Tormos Muñoz, J. M., Santarnecchi, E., & Pascual-Leone, A. (2020). Light aerobic exercise modulates executive function and cortical excitability. *European Journal of Neuroscience*, 51(7), 1723-1734. <https://doi.org/10.1111/ejn.14593>

Oporto-Colicoi, V., Sepúlveda-Lara, A., Marzuca-Nassr, G. N., & Sepúlveda-Figueroa, P. (2025). Mild Cognitive Impairment and Sarcopenia: Effects of Resistance Exercise Training on Neuroinflammation, Cognitive Performance, and Structural Brain Changes. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(22), 11036. <https://doi.org/10.3390/ijms262211036>

Pareja-Galeano, H., Brioché, T., Sanchis-Gomar, F., Montal, A., Jovaní, C., Martínez-Costa, C., Gomez-Cabrera, M. C., & Viña, J. (2013). Impact of exercise training on neuroplasticity-related growth factors in adolescents. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, 13(3), 368-371.

Pedersen, B. K. (2019). Physical activity and muscle–brain crosstalk. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(7), 383-392. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0174-x>

Perini, R., Bortoletto, M., Capogrosso, M., Fertonani, A., & Miniussi, C. (2016). Acute effects of aerobic exercise promote

learning. *Scientific Reports*, 6(1), 25440.
<https://doi.org/10.1038/srep25440>

Revelo Herrera, S. G., & Leon-Rojas, J. E. (2024). The Effect of Aerobic Exercise in Neuroplasticity, Learning, and Cognition: A Systematic Review. *Cureus*, 16(2): e54021.
<https://doi.org/10.7759/cureus.54021>

Reycraft, Joshua T., Islam, H., Townsend, L. K., Hayward, G. C., Hazell, T. J., & Macpherson, R. E. K. (2020). Exercise Intensity and Recovery on Circulating Brain-derived Neurotrophic Factor. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 52(5), 1210-1217.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002242>

Rogge, A.-K., Röder, B., Zech, A., & Hötting, K. (2018). Exercise-induced neuroplasticity: Balance training increases cortical thickness in visual and vestibular cortical regions. *NeuroImage*, 179, 471-479. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.06.065>

Rosso, C., Brustio, P. R., Manuello, J., & Rainoldi, A. (2025). Neuroplasticity of Brain Networks Through Exercise: A Narrative Review About Effect of Types, Intensities, and Durations. *Sports*, 13(8), 280. <https://doi.org/10.3390/sports13080280>

Sepúlveda-Lara, A., Sepúlveda, P., & Marzuca-Nassr, G. N. (2024). Resistance Exercise Training as a New Trend in Alzheimer's Disease Research: From Molecular Mechanisms to Prevention. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 7084.
<https://doi.org/10.3390/ijms25137084>

Shimada, H., Ishii, K., Makizako, H., Ishiwata, K., Oda, K., & Suzukawa, M. (2017). Effects of exercise on brain activity during walking in older adults: a randomized controlled trial. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 14(1), 50.
<https://doi.org/10.1186/s12984-017-0263-9>

BÖLÜM 9

HÜCRESEL SİNYAL İLETİMİ VE REDOKS REAKSİYONLARI

ZEYNEB KARAKUŞ¹
RECEP ASLAN²

Giriş

Protein işlevlerinin temel biyokimyasal ve fizyolojik sinyaller ve yolaklardaki rollerine ilişkin bilgilerin gittikçe arttığı ve netleştiği bir bilimsel süreçteyiz. Bu konuda, reaktif elektrofilik ve oksidatif türler tarafından protein modifikasyonları (enzim destekli olmayanlar) bağlamında hücre sinyalleme genel olarak “redoks sinyalleme” olarak bilinir ve çok sayıda farklı disiplin açısından ele alınan son derece karmaşık bir konudur (Parvez et al., 2018). Translasyon

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Çay Meslek Yüksekokulu, Kimya Teknolojisi Programı, ORCID ID: 0000-0002-7245-7363

¹ Prof. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0002-7541-0405

sonrası modifikasyonların farklı hücresel aktiviteleri koordine ettiği; bunları belirli biyokimyasal oyuncular, onların fizikokimyasal özellikleri ve etki mekanizmaları ile sağlık ve hastalık durumlarındaki rolleri ile yaptığı birden çok mekanizma mevcuttur (Go & Jones, 2000). Amacımız, biyokimya ve fizyolojinin kesiştiği bu karmaşık alanda redoks ve sinyal mekanizmalarının temelleri, özgüllük, seçicilik ve zamanlama süreçleri hakkında güncel bir bilgilendirmedir (Poganik et al., 2018).

Bölüm, ökaryotik hücrelerdeki ROS/RES ve sinyalleme ilişkisinin temel mekanizmaları ve faktörlerini ele almayı ve fizyolojik biyokimyasal sinyallerin, sensör proteinlerinin fizikokimyasal özelliklerini tanıtmayı amaçlamaktadır. Çünkü bu özellikler, hücresel ortamda belirli sensör/sinyal çiftleri hareketliliğini sağlamaktadır (Long et al., 2017). Bu sinyallerin hücre içinde hedeflerini, hücre ve organeller içindeki reaktif türlerin önemli boyutlarını ve çeşitli yerel ve bölgesel konsantrasyonlarını bilmek biyokimya ve fizyoloji açısından önemlidir (Winterbourn, 2018). Sonrasında, redoks sinyallemesini ve redoks sinyallemesinin terapi süreçlerindeki paradigma olarak önemini, ilaç anahtarı olabilen proteinlerin fizyolojik bir sinyal prototipi olarak redoks sinyallemesini anlamadaki rollerini, bunun beşerî ve veteriner tıbbı açısından önemini hissettirmiş olabileceğiz (Parvez et al., 2018).

Biyolojik Sistemlerde Üretilen Yüksek Reaktiviteye Sahip Elektrofilik Türler (RES)

Reaktif Aldehitler (Lipid Peroksidasyonu Sonucu Oluşanlar):

Bu grup, özellikle hücre zarındaki yağ asitlerinin bozulmasıyla ortaya çıkar (Mills et al., 2018).

Malondialdehit (MDA): Hücre hasarının en yaygın göstergesidir ve bu alandaki çalışmaların büyük çoğunluğu dolaylı MDA ölçümlerini veri olarak içermektedir (Chen et al., 2018). Açık formülü: $\text{OHC-CH}_2\text{-CHO}$

4-Hidroksinonenal (4-HNE): Oldukça toksik ve reaktif bir alfa/beta-doymamış aldehittir ve hücrel proteinlerle Michael katılması yoluyla etkileşir (Parvez et al., 2018). Açık formülü: $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH(OH)-CH=CH-CHO}$

Akrolein: En basit doymamış aldehittir; hava kirliliğinde bulunmasının yanı sıra endojen olarak da üretilmektedir (Bartlesaghi & Radi, 2018). Açık formülü: $\text{CH}_2\text{=CH-CHO}$

Dikarboniller (Glikoliz ve Glikasyon Sonucu Oluşanlar):

Şeker metabolizması sırasında yan ürün olarak ortaya çıkarlar ve protein karbonilasyonunda önemli rol oynarlar (Chen et al., 2018).

Metilglioksal (MG): Diyabetle ilişkili komplikasyonlarda anahtar rol oynayan bir dikarbonildir (Kornberg et al., 2018). Açık formülü: $\text{CH}_3\text{-C(=O)-CHO}$

Glioksal: En basit dikarbonil bileşiğidir ve ileri glikasyon ürünlerinin oluşumunda etkilidir (Go & Jones, 2000). Açık formülü: OHC-CHO

Bu bileşiklerin “reaktif” olmasını sağlayan temel yapısal özellikler; alfa/beta-doymamış aldehitlerde karbonil grubuyla bitişik çift bağı Michael katılmasına izin vermesi, keto-aldehitlerde ise yan yana dizilmiş iki karbonil grubunun yüksek elektron çekme gücüne sahip olmasıdır (Parvez et al., 2018).

Önemli fonksiyonel grupların özeti olarak, bu bileşiklerin "reaktif" olmasını sağlayan temel yapısal özellikleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1. Reaktif elektrofilik bileşiklerde reaktiviteyi belirleyen karakteristik yapılar

Bileşik Sınıfı	Karakteristik Yapı	Reaktivite Nedeni
Alfa/Beta Doymamış Aldehitler	$R-CH=CH-CHO$	Karbonil grubuyla bitişik çift bağ (Michael katılmasına izin verir).
Keto-Aldehitler	$R-CO-CHO$	Yan yana dizilmiş iki karbonil grubu (yüksek elektron çekme gücü).

Hücre, Sinyal İletimi, Redoks

Hücre aslında bölümlere ayrılmış multimedya bilgi ağı içeren bir mikrokozmoz olarak görülebilir. Sinyaller sürekli olarak bu yana akarak proteinler, yollar ve organeller arasında bilgi alışverişini sağlar ve kodlanmış hücre dışı bilgileri hücre dilini oluşturan kimyasal sinyallere dönüştürürler (Cuello & Eaton, 2019). Bu amaçla, karmaşık bir dizi sinyal mekanizması gelişmiştir; bunlar kullandıkları kaynaklar ve sağladıkları faydalar açısından hücre için yaşamsal önemde süreçler olarak bilinirler. Bu sinyal süreçleri belirli karar verme mekanizmalarını kontrol ettiğinden, sağlık ve

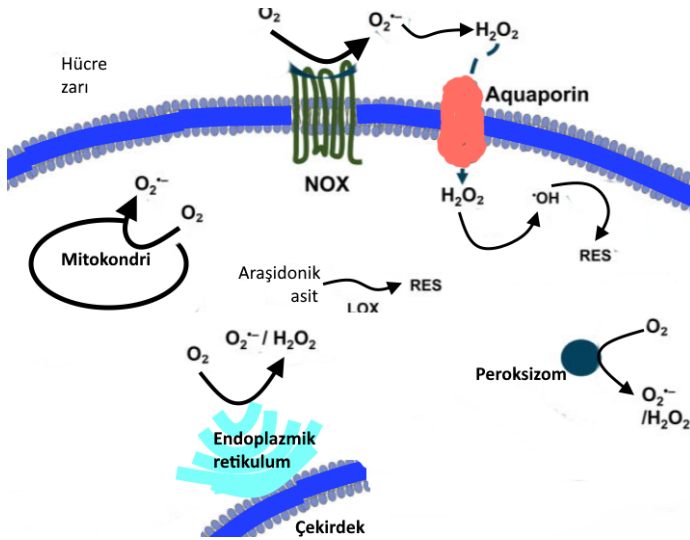
hastalıkların etiyolojisi yanı sıra tedavi süreçleriyle de yakından bağlantılıdır. Bu nedenle ilaç (molekül, formülasyon) keşfi ve ilaçların tasarımının da temel taşları hâline gelmişlerdir (Parvez et al., 2018).

Kimyasal sinyallerin belirli enzimler tarafından iletildiği bilinir. İki temel enzim tarafından organize edilen sinyal kodları fosfat ve ubiquitin/ubikitin-benzeri modifiye edicilerdir. Bu bilgi aktarımlarını katalize eden enzimler, genomun yaklaşık %10'unu oluşturur. Her yol için yaklaşık 1000 gen olduğu, bu sayının mitokondri için gerekli olan gen sayısına benzer olduğu burada hatırlanmalıdır (Zhao et al., 2018). Modifiye edici enzimlerin rol aldığı konjugasyon mekanizması, belirli yukarı akış sinyallerini doğru ve etkili şekilde tanımlar, aşağı akış proteinlerinin algılayabileceği uygun kodlanmış bilgileri yazar ve böylece belli bir zamanda belli bir uyarana belli bir yanıtın oluşmasını sağlar (Go & Jones, 2000).

Enzimatik sinyal iletim basamaklarının (enzimatik sinyal kaskadlarının) ikinci bir sinyal modu vardır. Bu mod aslında bir dildir ve bu dil büyük ölçüde enzim aracılığı olmadan belirli hedef proteinlerini modifiye eden reaktif kimyasal sinyaller aracılığıyla iletilir (Parvez et al., 2018). Bu noktada özellikle reaktif oksidanlara ve elektrofillelere odaklanmamız gerekmektedir. Reaktif kimyasal sinyaller, sinyal yollarını bağlama ve özgül bir şekilde modüle etmeleri açısından klasik metil, asetil, malonil, fosfat ve ubiquitin sinyallerine benzemektedirler (Poganik et al., 2018). Ancak

kimyasal ve işlevsel karmaşıklıkları, uygunluğu teşvik etmek için yanıtları hassas bir şekilde koordine etmekten ziyade yanlış bilginin potansiyel bir kaynağı hâline gelebilmektedir. Bu nedenle ilk bakışta reaktif kimyasalların sinyalleri geleneksel düzenli ve mantıklı sinyal yollarından farklıdır (Parvez et al., 2018).

Şekil 1. Hücresel ROS ve RES üretim kaynakları



Kaynak: Winterbourn, 2018

Yaygın ROS tiplerinin hücrede açığa çıkışında etkili ROS kaynaklarından bazıları plazma zarı ve hücre organelleri zarlarındaki NOX enzimleri, mitokondri elektron taşıma zinciri ve endoplazmik retikulum ve peroksizomlardaki metabolik enzimlerdir. RES'in primer kaynakları ise

enzimatik ve enzimatik olmayan yağ asitleri oksidasyonudur (Winterbourn, 2018).

Hücreler kimyasal olarak verimsiz ve karmaşık modifikasyonlardan hoşlanmazlar. Bununla birlikte birçok reaktif oksidatif ve elektrofilik türün (ROS/RES) hücresel sinyaller olarak hareket etme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (Parvez et al., 2018). Bu bağlamda birçok proteinin, bu sinyallerin belirli formlarına duyarlı olacak ve belirli bir sinyal yolu değiştirildiğinde aşırı reaksiyona daha fazla direnç gösterecek şekilde evrimleştiği dikkatimizi çekmektedir (Long et al., 2017). Dahası, düşük dolulukta gerçekleşen bu tür proteine özgü nonenzimatik modifikasyonlar, enzim bağımlı sinyal yollarında olduğu gibi belirli sinyal çıktıları ortaya çıkarabilmektedir (Poganik et al., 2018).

Redoks Molekülleri Hücresel Sinyaller Olarak Nasıl Çalışır?

Düşük düzeyde ROS, korkulan serbest radikal metabolitler gibi yalnızca zararlı yapılar olmayıp iletişim molekülleri olarak görev yapar; hücre sinyallerinin aşağı akış bileşenlerini aktive edebilir veya inhibe edebilirler (Winterbourn, 2018). Örneğin hidrojen peroksit, protein kinazlar veya fosfatazlar gibi sinyal iletim elemanlarının sistein rezidülerini okside ederek aktivite değişikliğine neden olabilmektedir (Go & Jones, 2000).

Son yıllarda “redoks duyarlı proteinler” kavramı gelişmiş; tiyoredoksin ve glutatredoksin gibi redoks enzimlerinin proteinlerdeki tiyol gruplarının oksidasyonunu ve indirgenmesini düzenleyerek sinyal aktarımını etkilediği gösterilmiştir (Go & Jones, 2000). NF- κ B ve Nrf2 gibi birçok transkripsiyon faktörünün sistein tiyol oksidasyonu ile aktive veya inhibe olduğu, bu durumun stres yanıt genlerinin ekspresyonunu değiştirebildiği bildirilmiştir (Mills et al., 2018).

Redoks değişikliklerinin sinyal yollarına etkileri genellikle iki temel mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir. Birincisi fosforilasyon ve defosforilasyon dengesinin düzenlenmesidir. Kinaz ve fosfataz aktivitelerinin kritik rol oynadığı bu süreçte, redoks durumları kinaz aktivitelerinin yükseltilmesi veya fosfatazların tiyol gruplarının oksidasyonu yoluyla bu enzimlerin inhibe edilmesi şeklinde etki gösterebilir (Zhao et al., 2018). Böylece fosforilasyon sinyallerinin gücü ve süresi ayarlanabilmektedir.

İkinci mekanizma transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonudur. Birçok transkripsiyon faktörünün redoks değişimlerine duyarlı olduğu bilinmektedir. Örneğin Nrf2, oksidatif stres altında Keap1–Nrf2 kompleksinden ayrılarak çekirdeğe taşınır ve antioksidan genlerin ekspresyonunu başlatır (Mills et al., 2018). Bir diğer örnek olan NF- κ B’nin ise ROS tarafından aktive edilebildiği ve inflamatuvar yanıtı tetiklediği gösterilmiştir (Bartesaghi & Radi, 2018).

Hücre Yaşamı, Ölümü ve Redoks İlişkisi

Redoks sinyalizasyonu, hücrenin hayatta kalma kararları ile doğrudan bağlantılıdır. Düşük ROS üretimi proliferasyon ve adaptif yanıtları desteklerken, yüksek ROS üretimi apoptoz veya hücre ölümü mekanizmalarını tetikleyebilmektedir (Parvez et al., 2018). Örneğin oksidatif stres aktivasyonu, kaspaz gibi efektör proteinleri aktive edebilmekte veya okside ederek inaktive edebilmektedir; bu durum hem sinyal yollarını hem de hücrenin geleceğini belirleyen önemli bir faktördür (Go & Jones, 2000).

Redoks–Sinyal İletimi Etkileşimi

Modern moleküler biyoloji çalışmaları, redoks sinyalleri ile klasik sinyal kaskadları arasında güçlü bir çapraz konuşma olduğunu ortaya koymaktadır. ROS üretimi hem sinyalleri modüle edebilmekte hem de bazı sinyal yolları ROS üretimini tetikleyebilmektedir (Winterbourn, 2018). Sistein tabanlı redoks anahtarları, proteinlerin işlevini değiştiren oksidatif modifikasyonlar olup sinyal iletimini etkileyen temel mekanizmalardan biridir (Long et al., 2017). Yaygın kabul gören bir yaklaşıma göre redoks durumları, hücrenin genomdan proteoma kadar uzanan moleküler ağlarını etkileyerek sinyal davranışını yeniden yapılandırmaktadır (Parvez et al., 2018).

Oksidatif stres ile inflamatuvar yanıt arasındaki ilişki bu bağlamdaki önemli klinik örneklerdendir. Kronik oksidatif stresin NF- κ B aktivasyonunu artırarak inflamatuvar yanıtı

sürekli aktive edebildiği ve bunun metabolik ve otoimmün hastalıklarda önemli bir patofizyolojik mekanizma oluşturduğu bildirilmektedir (Bartesaghi & Radi, 2018).

Redoks ve kanser ilişkisi de son yıllarda yoğun biçimde incelenen klinik konular arasındadır. Kanser hücrelerinde gözlenen redoks dengesindeki değişimler, proliferasyon ve apoptoz sinyallerini etkileyerek kanser metabolizmasına adaptasyonu desteklemektedir (Parvez et al., 2018). Bu bağlamda Nrf2 yolağının hem hücre koruyucu hem de tümör adaptasyonuna katkı sağlayabilen çift yönlü rollere sahip olduğu gösterilmiştir (Mills et al., 2018).

Redoks reaksiyonları yalnızca metabolik süreçlerde değil, fizyolojik ve biyokimyasal sinyal iletim yollarının düzenleyicileri olarak üstlendikleri rollerle de önem taşımaktadır. Bu nedenle reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen metabolitleri (RNS) tümüyle zararlı moleküller olarak değerlendirilmemeli; belirli fizyolojik koşullarda önemli ikinci haberciler olarak kabul edilmelidir (Winterbourn, 2018). Bu moleküller sinyalleri modüle ederek hücre döngüsünde proliferasyon, apoptoz ve adaptasyon gibi hayati süreçleri etkileyebilmektedir (Go & Jones, 2000). Tüm bu bulgular, reaktif elektrofilik ve oksidatif türlerin (ROS/RES) geleneksel enzimatik sinyal yollarından farklı olarak proteinleri doğrudan modifiye ederek hücre içi faaliyetleri koordine ettiğini düşündürmektedir (Parvez et al., 2018). Hücre içi redoks sinyali biyokimya ve fizyolojinin kesişme noktasında yer almakta olup özgünlüğü, zamanlaması

ve seçiciliği ile karmaşık bir iletişim sistemi olarak öne çıkmaktadır.

Temel Redoks Oyuncuları ve Üretim Mekanizmaları

Hücrede redoks sinyal iletimi temel olarak iki ana kategori üzerinden yürütülür: reaktif oksijen türleri ve reaktif elektrofilik türler. Reaktif oksijen türleri çoğunlukla moleküler oksijenin indirgenmesiyle oluşur. Süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve tekli oksijen bu grupta yer almaktadır (Winterbourn, 2018). ROS üretimi plazma membranı, mitokondri, endoplazmik retikulum ve peroksizomlarda gerçekleşir. Özellikle mitokondriyal süperoksit sinyalinin yaşam süresinin düzenlenmesinde kritik rol oynadığı bildirilmektedir (Lundgren et al., 2018).

Reaktif elektrofilik türler ise genellikle çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu veya lipid peroksidasyonu sonucu oluşmaktadır. Bu moleküller antioksidan yanıt, inflamasyon ve apoptoz gibi süreçleri modüle edebilmektedir (Parvez et al., 2018).

Başlıca Redoks Sinyal Mekanizmaları

Redoks sinyal mekanizmalarının karakteristik vasıfları, hücredeki reaktif türleri kullanarak protein fonksiyonlarını çeşitli kimyasal modifikasyonlar aracılığıyla değiştirmeleridir (Parvez et al., 2018). Bu mekanizmalar, düşük yoğunluklu ancak yüksek özgüllüğe sahip kimyasal

değişikliklerle sinyal çıktılarının oluşturulmasını sağlar. Başlıca örnekler aşağıda özetlenmiştir.

Sülfenik asit (–SOH) oluşumu: Sistein kalıntılarının oksidasyonu ile oluşan bu temel basamak, disülfid bağlarının veya sülfenamid yapıların oluşumuna öncülük eder. Bu modifikasyonlar çoğu zaman geri dönüşlüdür ve sinyalin açılıp kapanabilmesini mümkün kılar. Bazı enzimlerin, örneğin protein tirozin fosfataz-1B'nin (PTP-1B), aşırı oksidasyondan korunmak amacıyla kararlı sülfenilamid yapıları geliştirdiği gösterilmiştir (Go & Jones, 2000; Parvez et al., 2018).

S-glutatyonylasyon: Glutatyonun (GSH) protein sisteinlerine kovalent olarak bağlanmasıyla gerçekleşen bu modifikasyon, birçok enzimin aktivitesini geçici olarak baskılayabilir veya proteinlerin şaperon işlevlerini değiştirebilir. S-glutatyonylasyon, hücrel redoks durumuna duyarlı dinamik bir düzenleme mekanizması olarak kabul edilmektedir (Go & Jones, 2000).

Reaktif elektrofilik türlerle alkilleme: Elektrofillerin proteinlere kovalent olarak bağlanmasıyla oluşan bu modifikasyon, özellikle 4-hidroksinonenal gibi bifonksiyonel elektrofiller söz konusu olduğunda protein çapraz bağlanmasına veya yapısal değişikliklere yol açabilmektedir. Bu tür modifikasyonlar, düşük dolulukta gerçekleştiğinde fizyolojik sinyal çıktıları oluşturabilirken, yüksek düzeylerde hücrel hasarla ilişkilendirilmektedir (Parvez et al., 2018).

Redoks Sinyalini Sorgulama Yöntemleri

Redoks sinyallerinin hücre içinde nerede ve ne zaman oluştuğunu belirlemek amacıyla geliştirilen yöntemler, redoks biyolojisinin anlaşılmasında kritik rol oynamaktadır. Küçük molekülü florojenik problemler, reaktif oksijen türleri varlığında floresan sinyal oluşturarak oksidatif durumun izlenmesine olanak tanır (Winterbourn, 2018). Ancak bu yöntemler genellikle özgüllük ve kantitatif doğruluk açısından sınırlılıklar içermektedir.

Genetik olarak kodlanmış redoks sensörleri, bu sınırlılıkları büyük ölçüde aşmıştır. roGFP ve HyPer gibi protein temelli sensörler, hücre içinde gerçek zamanlı, geri dönüşlü ve organel-spesifik ölçümlere olanak sağlamaktadır (Winterbourn, 2018). Bu sensörler sayesinde redoks değişimlerinin zamansal ve mekânsal dinamikleri ayrıntılı biçimde incelenebilmektedir.

Elektron paramanyetik rezonans (EPR) yöntemi, kısa ömürlü serbest radikallerin doğrudan tespiti için en hassas ve kantitatif yaklaşımlardan biri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, canlı hücre ve doku uygulamalarında teknik sınırlılıklar içermektedir (Bartasaghi & Radi, 2018).

Son yıllarda geliştirilen T-REX ve G-REX teknolojileri, redoks sinyalizasyonu alanında önemli bir paradigma değişimi yaratmıştır. Bu yöntemler, belirli bir hedef proteinin hücre içinde ışıkla tetiklenerek seçici biçimde modifiye edilmesini ve bu modifikasyonun fonksiyonel

sonuçlarının doğrudan izlenmesini mümkün kılmaktadır. Böylece tek bir protein üzerindeki düşük yoğunluklu redoks modifikasyonlarının aşağı akış sinyal yolları üzerindeki etkileri net biçimde ortaya konabilmektedir (Long et al., 2017; Poganik et al., 2018).

Redoks Sinyali, Patolojiler ve Tedavi Yaklaşımları

Günümüzde dengesiz redoks homeostazının birçok patolojinin temelinde yer aldığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu durum, hemen hemen tüm hastalıklarda primer ya da sekonder yatkınlık faktörü olarak değerlendirilmektedir (Parvez et al., 2018). Örneğin diyabette hiperglisemi sonucu artan reaktif oksijen türleri ve lipid kaynaklı elektrofillerin insülin direncini ve doku hasarını tetiklediği, bu süreçte Nrf2 yolunun aktivasyonunun hücre koruyucu etkiler oluşturduğu bildirilmiştir (Kornberg et al., 2018; Mills et al., 2018).

Nörodejeneratif hastalıklarda redoks dengesindeki bozulmalar erken dönemlerden itibaren gözlenmektedir. Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklarda artmış oksidatif stresin nöronal hasara katkıda bulunduğu, buna karşılık Nrf2 yolunun aktivasyonunun nöron koruyucu etkiler sağlayabildiği gösterilmiştir (Winterbourn, 2018; Mills et al., 2018). Bu nedenle redoks sinyalizasyonu, nörodejeneratif hastalıkların patogenezinin anlaşılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli bir araştırma alanı hâline gelmiştir.

Kanser biyolojisinde de redoks sinyali merkezi bir konuma sahiptir. Kanser hücreleri yüksek metabolik aktiviteleri nedeniyle artmış bazal reaktif oksijen türleri seviyelerine sahiptir. Bu durum bir yandan proliferasyon ve tümör adaptasyonunu desteklerken, diğer yandan hücreleri oksidatif stres eşiğine daha yakın bir konuma getirmektedir (Parvez et al., 2018). Bu bağlamda, redoks dengesini hedefleyen yaklaşımların kanser hücrelerini seçici olarak öldürebileceği öne sürülmüştür. Uzun biber (Piper longum) meyvesinden elde edilen piperlonguminin, kanser hücrelerinde redoks dengesini bozarak seçici hücre ölümünü indüklediğine dair bulgular mevcuttur (Parvez et al., 2018).

Multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklarda da redoks sinyalizasyonunun modülasyonu etkili bir terapötik strateji olarak değerlendirilmektedir. Bu kapsamda dimetil fumaratın (Tecfidera), Keap1–Nrf2 yolunu aktive ederek anti-inflamatuar ve sitoprotektif etkiler gösteren onaylı bir ilaç olduğu bilinmektedir (Kornberg et al., 2018).

Redoks sinyali çalışmaları, kovalent ilaç tasarımı da yeni bir dönemin başlangıcını temsil etmektedir. Geleneksel yaklaşımların aksine, modern ilaç keşif stratejileri proteinlerin yalnızca aktif bölgelerini değil, aynı zamanda “imtiyazlı” ve ligandlanabilir sistein kalıntılarını hedef almaya yönelmiştir. Osimertinib ve Ibrutinib gibi kovalent inhibitörler, bu stratejinin klinikte başarıyla uygulanmış örnekleri arasında yer almaktadır (Long et al., 2017).

ROS ve RES Sinyalleri Farkı

ROS (Reaktif Oksijen Türleri) ve RES (Reaktif Elektrofilik Türler) sinyalleri, hücre içi iletişimde kritik roller üstlenmelerine rağmen biyogenez, kararlılık ve etki mekanizmaları açısından belirgin farklara sahiptir. ROS temel olarak moleküler oksijenin indirgenmesi sonucu oluşurken (örneğin süperoksit ve hidrojen peroksit), RES çoğunlukla çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) enzimatik veya enzimatik olmayan oksidasyonu (lipit peroksidasyonu) yoluyla üretilir (Parvez et al., 2018). Kimyasal yapıları bakımından ROS türleri radikal (hidroksil radikali gibi) veya radikal olmayan (hidrojen peroksit gibi) oksidanlardan oluşurken, RES türleri genellikle HNE ve ONE gibi reaktif karbonil grupları içeren elektrofillerdir (Poganik et al., 2018). Yarı ömür ve difüzyon mesafesi açısından ROS türleri RES'e göre çok daha kısa ömürlüdür; örneğin hidroksil radikalının difüzyon mesafesi 1–5 nm gibi çok dar bir alanla sınırlıyken, RES türleri daha kararlı yapıları sayesinde hücre içinde çok daha uzak mesafelere yayılarak sinyal iletebilirler (Winterbourn, 2018). Etki mekanizmaları düzeyinde ROS, hedef proteinlerdeki sistein kalıntılarını oksidasyon yoluyla (sülfenik asit veya disülfür bağları oluşturarak) modifiye ederken, RES bu proteinlere alkilleme (Michael katılması) yoluyla kovalent olarak bağlanır (Parvez et al., 2018). Geri dönüşlülük bağlamında, ROS kaynaklı sistein oksidasyonları genellikle hücresel indirgeyicilerle kolayca eski hâline dönebilirken, çoğu RES modifikasyonu (nitro-olefinler hariç) kalıcı veya çok yavaş geri dönüşlü kovalent bağlar oluşturur

(Go & Jones, 2000). Son olarak, membran geçirgenliği açısından her iki grup da lipid membranlardan geçebilse de, süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) fizyolojik pH'ta yüklü olduğu için ROS/RES ailesinin en az geçirgen üyelerinden biri olarak kabul edilir (Winterbourn, 2018).

Keap1 Proteininin Nrf2 Sinyal Yolunu Düzenleyici İşlevi

Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) proteini, hücrenin redoks homeostazını korumada ve antioksidan yanıtın düzenlenmesinde merkezi rol oynayan “imtiyazlı bir sensör” olarak tanımlanmaktadır (Mills et al., 2018). Temel görevi, bir transkripsiyon faktörü olan Nrf2'nin aktivitesini baskılayarak negatif yönde kontrol etmektir. Normal koşullarda Keap1, Nrf2'ye bağlanarak onun ubiquitinlenmesini ve proteazomlar tarafından parçalanmasını sağlar; böylece hücredeki Nrf2 düzeyi bazal seviyede tutulur (Kornberg et al., 2018).

Keap1, sahip olduğu çok sayıda sistein kalıntısı sayesinde hücre içi oksidatif ve elektrofilik stres sinyallerini algılayan hassas bir redoks sensörü olarak işlev görür. ROS ve RES varlığında Keap1 üzerindeki belirli sisteinlerin modifiye edilmesi, proteinin konformasyonunu değiştirerek Nrf2'ye bağlanma yeteneğini azaltır (Parvez et al., 2018). Bu durum Nrf2'nin stabilize olmasına ve hücre içinde birikmesine yol açar. Serbest kalan Nrf2 çekirdeğe taşınır ve burada antioksidan yanıt elementlerini içeren genlerin ekspresyonunu başlatır (Mills et al., 2018).

Keap1–Nrf2 yolağının bu düzenleyici rolü farmakolojik açıdan da büyük önem taşımaktadır. Dimetil fumarat gibi bazı terapötik ajanların Keap1’i hedef alarak Nrf2 yolunu aktive ettiği ve bu yolla anti-inflamatuvar ve sitoprotektif etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (Kornberg et al., 2018).

T-REX Teknolojisi ve Geleneksel Dozlama Yöntemleri Farkı

T-REX (Targetable Reactive Electrophiles and Oxidants) teknolojisi ile geleneksel “bolus” dozlama yöntemleri arasındaki temel fark, sinyal molekülünün hücreye uygulanış biçimi ve sağlanan hassas kontroldür. Geleneksel yöntemlerde hücreler dışarıdan yüksek konsantrasyonlarda reaktif türlerle maruz bırakılırken, T-REX yaklaşımı reaktif molekülün hücre içinde yalnızca hedef proteinin yakın çevresinde ve istenilen zamanda salınmasını sağlar (Poganik et al., 2018). Bu yaklaşım, fizyolojik olmayan geniş çaplı protein modifikasyonlarının önüne geçerek sinyal özgüllüğünü artırır (Parvez et al., 2018).

Geleneksel bolus dozlamada reaktif türlerin hücre içine girişleri, metabolizmaları ve hücre içi dağılımları üzerinde kontrol sınırlıdır. Bu durum hücresel redoks dengesinin bozulmasına ve çok sayıda proteinin gelişigüzel modifiye edilmesine yol açabilir (Go & Jones, 2000). T-REX teknolojisinde ise fotokafesli öncül moleküller kullanılarak

reaktif türlerin ışıkla tetiklenmesi sağlanır ve bu sayede zamansal kontrol elde edilir (Poganik et al., 2018).

T-REX'in bir diğer önemli avantajı stokiometrik kontrol sağlamasıdır. Geleneksel yöntemlerde kullanılan yüksek dozlar sıklıkla apoptozu tetiklerken, T-REX yaklaşımı hedef proteinin çevresinde bire bir oranında reaktif tür salınımına izin vererek düşük yoğunluklu modifikasyonların fonksiyonel sonuçlarının incelenmesini mümkün kılar (Long et al., 2017). Ayrıca bu yöntem, reaktif moleküllerin glutatyon ile konjugasyonu veya membran geçirgenliği gibi hücresel engelleri büyük ölçüde bertaraf eder (Parvez et al., 2018).

Bu özellikleri sayesinde T-REX teknolojisi, tek bir protein üzerindeki hassas redoks modifikasyonunun aşağı akış sinyal yollarını nasıl etkilediğini doğrudan ortaya koyabilen güçlü bir doğrulama aracı olarak kabul edilmektedir (Poganik et al., 2018).

Yumuşak Elektrofiller

Hücresel ortamdaki yumuşak elektrofiller, Sert/Yumuşak Asit-Baz (HSAB) modeline uygun olarak öncelikle yumuşak nükleofillerle reaksiyona girer. Bu etkileşimler, yük-yük etkileşimlerinden ziyade HOMO–LUMO orbital örtüşmesi tarafından yönetilir (Parvez et al., 2018). Yumuşak elektrofiller ile sistein arasındaki seçici ilişki, biyolojik sistemlerde yüksek özgüllükte sinyal iletiminin temelini oluşturur (Go & Jones, 2000).

Glutasyon, hücrenin ana küçük moleküllü indirgeyicisi olarak yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve elektrofillerin nötralizasyonunda önemli rol oynar. Bununla birlikte protein yapısındaki “imtiyazlı” sistein kalıntıları, yumuşak elektrofillerle çok daha hızlı reaksiyona girebilir ve bu özellikleri sayesinde sinyal iletiminde birincil hedefler hâline gelir (Long et al., 2017). Histidin ve lizin gibi diğer nükleofiller de elektrofillerle etkileşime girebilse de, sisteinin bu elektrofiller karşısındaki reaktivitesi belirgin biçimde daha yüksektir (Parvez et al., 2018).

Hücrel Tiyol Havuzları ve RES–ROS Sinyalizasyonu

Hücrel tiyol havuzları, reaktif elektrofilik ve oksidatif türlerin ömrünü, difüzyonunu ve hedef protein seçiciliğini belirleyen temel düzenleyici unsurlardır. Bu havuzlar hem küçük moleküllü tiyoller (özellikle glutasyon) hem de protein tiyolleri aracılığıyla redoks sinyalizasyonunu dinamik biçimde kontrol eder (Go & Jones, 2000).

Hücredeki glutasyon havuzu, reaktif türlerin detoksifikasyonunda ilk savunma hattını oluşturur. Ancak yerel glutasyon tüketimi, detoksifikasyon enzimlerinin geçici olarak baskılanması veya belirli bölgelerde yüksek reaktif tür üretimi gibi durumlar, sinyal moleküllerinin hedef proteinlere ulaşmasına olanak tanır (Parvez et al., 2018). Bu süreçte imtiyazlı sensör proteinlerin sahip olduğu yüksek kinetik avantaj, sinyalin özgül biçimde algılanmasını sağlar (Long et al., 2017).

Sinyalin sonlandırılması da tiyol havuzları tarafından düzenlenir. Glutatredoksin ve tiyoredoksin sistemleri, geri dönüşlü sistein oksidasyonlarını hızla indirger ve sinyali kapatarak proteinleri işlevsel hâllerine döndürür (Go & Jones, 2000). Buna karşılık karbon oksidasyonu gibi geri dönüşsüz modifikasyonlar çoğunlukla hücrel hasar olarak değerlendirilir.

Hücrelerarası Sinyal İletiminde Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit (H_2O_2), reaktif oksijen türleri arasında hücreler arası (intercellular) iletişim ve sinyal iletimi için en uygun molekül olarak kabul edilmektedir. Hidroksil radikali gibi son derece reaktif türler çok kısa yarı ömürleri nedeniyle hücreler arası sinyal iletiminde görev alamazken, hidrojen peroksitin görece düşük reaktivitesi ve daha uzun yarı ömrü bu molekülün sinyal molekülü olarak işlev görmesini mümkün kılar (Winterbourn, 2018). Bu özellikleri sayesinde H_2O_2 , üretildiği hücrenin membranından geçerek komşu hücrelere ulaşabilir ve biyolojik yanıtları tetikleyebilir.

Hidrojen peroksitin hücre içi ve hücreler arası difüzyon mesafesi, diğer ROS türleri ile karşılaştırıldığında oldukça geniştir. Yaklaşık 0,5–1 μm 'lik bir alana yayılabilmesi, bu molekülün parakrin benzeri sinyal iletiminde etkin rol oynamasını sağlar (Winterbourn, 2018). Ayrıca yüksüz yapısı sayesinde lipid membranlardan kolayca geçebilmesi, sinyal iletimindeki etkinliğini artırmaktadır. Akuaporin kanallarının hidrojen peroksit taşınımını kolaylaştırdığı ve bu yolla hücre

dışından gelen sinyallerin sitozole aktarılabildiği gösterilmiştir (Go & Jones, 2000).

Plazma membranına bağlı NADPH oksidaz enzimleri, hidrojen peroksitin hücre dışında lokal olarak üretilmesine olanak tanır. Bu şekilde üretilen H_2O_2 , komşu hücreleri etkileyerek fizyolojik süreçlerin koordinasyonuna katkıda bulunur. Özellikle inflamasyon ve yara iyileşmesi gibi süreçlerde hidrojen peroksitin kemotaktik bir sinyal olarak görev yaptığı bildirilmiştir (Winterbourn, 2018).

Redoks Sinyalizasyonunun Yeni Paradigması ve Sonuç

Hücre içi redoks sinyal iletimi uzun süre yalnızca oksidatif hasarın bir yan ürünü olarak değerlendirilmiş olsa da, günümüzde hücrel karar alma süreçlerini koordine eden temel bir iletişim dili olarak kabul edilmektedir (Parvez et al., 2018). Reaktif oksijen ve elektrofilik türlerin proteinleri doğrudan modifiye ederek enzimatik olmayan bir yolla bilgi ilettiği artık açık biçimde ortaya konmuştur. Bu sistemin başarısı, kimyasal rastlantısallıktan ziyade belirli proteinlerin sahip olduğu “imtiyazlı sensör” özelliklerine dayanmaktadır (Long et al., 2017).

Özellikle T-REX ve G-REX gibi yeni nesil teknolojiler, tek bir protein üzerindeki düşük yoğunluklu redoks modifikasyonlarının bile tüm hücrenin fenotipini değiştirebilecek kadar güçlü sinyal çıktıları oluşturabildiğini göstermiştir (Poganik et al., 2018). Bu bulgular, redoks sinyalizasyonunun yalnızca hücrel stres yanıtlarıyla sınırlı

olmadığını, aksine fizyolojik süreçlerin hassas biçimde düzenlenmesinde merkezi bir rol oynadığını ortaya koymaktadır.

Bu bağlamda, araştırmacılar ve ilaç geliştirme alanında çalışan bilim insanları için bazı temel yaklaşımlar ön plana çıkmaktadır. Geleneksel bolus dozlama yöntemleri yerine hücre içi ve protein bazlı hassas dozlama stratejilerinin tercih edilmesi, daha fizyolojik ve özgül sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır (Parvez et al., 2018). Ayrıca proteinlerin yalnızca aktif bölgelerini değil, ligandlanabilir ve imtiyazlı sistein kalıntılarını hedefleyen yaklaşımlar, daha seçici ve yan etkileri düşük kovalent ilaçların geliştirilmesine olanak tanıyacaktır (Long et al., 2017).

Sonuç olarak redoks sinyalizasyonu, biyokimya ve fizyolojinin kesişme noktasında yer alan, özgüllüğü, zamanlaması ve seçiciliği ile son derece karmaşık bir iletişim sistemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Hücresel düzeyde kapsamlı bir “redoks sinyal atlası”nın oluşturulması, gelecekte hem temel biyoloji hem de translasyonel tıp açısından önemli kazanımlar sağlayacaktır (Parvez et al., 2018).

KAYNAKLAR

Arıöz, B. (2025). Oksidatif strese dirençli metastatik prostat kanseri hücrelerinde NF- κ B'nin siRNA aracılı inhibisyonunun cabazitaxel duyarlılığı üzerine etkileri (Yüksek lisans tezi). Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Bartasaghi, S., & Radi, R. (2018). Fundamentals on the biochemistry of peroxynitrite and protein tyrosine nitration. *Redox Biology*, 14, 618–625.

Chen, Y., Dai, Y., Long, M. J. C., et al. (2018). Quantitative profiling of protein carbonylations in ferroptosis by an aniline-derived probe. *Journal of the American Chemical Society*, 140(14), 4712–4720.

Cuello, F., & Eaton, P. (2019). Oxidative stress and redox signaling in physiology. *Annual Review of Physiology*, 81, 297–319.

Go, Y. M., & Jones, D. P. (2000). Cellular thiols and redox-regulated signal transduction. *Journal of Biological Chemistry*, 275(35), 26583–26586.

Karakuş, Z. (2024). Karaciğer, redoks durumu, oksidatif stres. In A. F. Fidan & M. Akosman (Eds.), *Veteriner hekimliği perspektifinden karaciğer*. Hiperyayın.

Kornberg, M. D., Bhargava, P., Kim, P. M., et al. (2018). Dimethyl fumarate targets GAPDH and aerobic glycolysis to modulate immunity. *Science*, 360(6387), 449–453.

- Long, M. J. C., Poganik, J. R., & Aye, Y. (2017). Akt3 is a privileged first responder in isozyme-specific electrophile response. *Nature Chemical Biology*, 13(3), 333–338.
- Lundgren, C. A. K., Sjoblom, B., Jansson, A., et al. (2018). Scavenging of superoxide by a membrane-bound superoxide oxidase. *Nature Chemical Biology*, 14(8), 788–793.
- Mills, E. L., Ryan, D. G., Prag, H. A., et al. (2018). Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf2 via alkylation of KEAP1. *Nature*, 556(7699), 113–117.
- Parvez, S., Long, M. J. C., Poganik, J. R., & Aye, Y. (2018). Redox signaling by reactive electrophiles and oxidants. *Chemical Reviews*, 118(18), 8798–8888.
- Poganik, J. R., Long, M. J. C., & Aye, Y. (2018). Getting the message? Native reactive electrophiles pass two out of three thresholds to be bona fide signaling mediators. *BioEssays*, 40(3), e1700240.
- Surya, S. L., Long, M. J. C., Urul, D. A., et al. (2018). Cardiovascular small heat shock protein HSPB7 is a kinetically privileged reactive electrophilic species sensor. *ACS Chemical Biology*, 13(7), 1822–1831.
- Winterbourn, C. C. (2018). Biological production, detection, and fate of hydrogen peroxide. *Antioxidants & Redox Signaling*, 29(6), 541–551.
- Zhao, Y., Long, M. J. C., Wang, Y., et al. (2018). Ube2V2 is a Rosetta stone bridging redox and ubiquitin codes,

coordinating DNA damage responses. *ACS Central Science*, 4(3), 246–259.

BÖLÜM 10

PERFORMANCE PHYSIOLOGY, CARDIORESPIRATORY RECOVERY, RESPIRATORY CONTROL, AND MECHANISMS UNDERLYING SHOOTING ACCURACY IN BIATHLON

Muhammed Mustafa İLÇİN¹

INTRODUCTION

Biathlon is a complex winter endurance sport characterized by the repeated alternation between high-intensity cross country skiing and precision rifle shooting within a single competitive event. This unique structure imposes substantial physiological, neuromuscular, and psychophysiological demands on athletes. During competition, biathletes enter the shooting range immediately following strenuous skiing bouts, typically under conditions of markedly elevated heart rate and ventilatory load. Despite this physiological strain, athletes are required to execute shooting tasks that demand refined fine motor control, postural stability, and sustained attentional focus. Consequently, the capacity to regulate physiological arousal while preserving neuromuscular precision and cognitive control is a critical determinant of biathlon performance (Laaksonen et al., 2018).

Biathlon competitions are conducted in multiple formats, including sprint, pursuit, individual, mass start, and relay events. These formats differ in total race distance, the number of shooting bouts, and the type of penalties imposed following shooting errors. Rifle shooting is performed at stationary targets positioned 50 m from the firing line, using two standardized shooting positions: prone and standing. The prone position offers greater mechanical and postural stability, whereas the standing position is associated with increased postural sway and higher demands on balance regulation, intermuscular coordination, and trunk stabilization (Hoffman & Street, 1992). Missed shots result in either penalty loops or time penalties, depending on the competition format, thereby exerting a direct influence on overall race outcomes (Laaksonen et al., 2018).

Biathlon competitions are governed by the regulations of the International Biathlon Union (IBU). All skiing segments are performed using the freestyle technique, and athletes carry a specialized biathlon rifle throughout the race. According to IBU regulations, the rifle must have a minimum mass of 3.5 kg, which adds an additional mechanical and metabolic load during skiing (IBU, 2023).

From a physiological standpoint, biathlon performance is predominantly supported by aerobic energy metabolism due to the prolonged duration and high volume of skiing activity. However, anaerobic energy systems are intermittently and substantially activated during uphill sections, rapid accelerations, and final sprint phases.

¹Niğde Ömer Halisdemir University, Faculty of Sport Sciences, Graduate School of Health Sciences.
Orcid: 0009-0009-6340-1702

The interaction between these energy systems places considerable demands on cardiorespiratory recovery kinetics, particularly during the transition from skiing to shooting. Efficient heart rate recovery, rapid ventilatory stabilization, and precise respiratory control are therefore essential for minimizing postural disturbances and optimizing shooting accuracy under conditions of fatigue.

These high intensity workloads lead to pronounced elevations in heart rate, increases in respiratory frequency, and heightened metabolic stress. Despite these physiological challenges, athletes are required to maintain shooting performance under conditions of substantial fatigue. This unique coexistence of extreme physiological strain and precision motor demands renders biathlon a distinctive and highly relevant model for research in performance physiology.

Studies conducted on elite biathletes indicate that maximal oxygen uptake ($\text{VO}_{2\text{max}}$) constitutes a fundamental physiological prerequisite for success in this sport and is strongly associated with performance outcomes, particularly in the cross country skiing component (Rusko, 2002; Holmberg et al., 2006). Nevertheless, a high aerobic capacity alone is insufficient to fully explain competitive success. The dynamic structure of biathlon competitions exposes athletes to repeated bouts of high-intensity effort, thereby emphasizing the importance of anaerobic endurance, rapid cardiovascular recovery, and the ability to efficiently transition between energy systems.

A defining characteristic of biathlon performance is the requirement to execute shooting tasks that demand high motor precision immediately following intense physical exertion. During this transition phase, effective regulation of heart rate, voluntary control of breathing patterns, and management of perceived fatigue play a decisive role in shooting accuracy. In this context, Higginson (2002) reported that cardiovascular responses are more pronounced during standing shooting compared with prone shooting, which may adversely affect shooting performance. Furthermore, sustained attention, the ability to preserve motor control under stress, and overall psychophysiological balance have been identified as integral components of successful biathlon performance (Kontinen et al., 2000).

Accordingly, biathlon performance cannot be adequately evaluated using a unidimensional approach. When the interaction between aerobic and anaerobic energy systems, cardiovascular recovery mechanisms, and psychophysiological regulatory processes is considered collectively, performance emerges as a multidimensional construct. Therefore, the primary objective of this review is to examine the key physiological and psychophysiological determinants of biathlon performance from a holistic perspective, based on current scientific evidence, to discuss their functional roles in training and competition, and to derive practical implications applicable to field-based performance optimization.

Technical and Functional Characteristics of the Biathlon Rifle

Biathlon is a winter sport that integrates high intensity cross-country skiing with precision rifle shooting, creating a unique performance context in which physiological fatigue and fine motor control coexist. Athletes are required to maintain shooting accuracy immediately

after strenuous skiing bouts, during which heart rate, ventilation, and neuromuscular load are markedly elevated. Within this framework, the rifle functions as a critical external performance determinant, influencing shooting stability, accuracy, and temporal efficiency. Previous research has emphasized that shooting outcomes in biathlon cannot be interpreted independently of equipment-related constraints and regulations (Higginson, 2002). Consequently, a detailed examination of the technical and functional characteristics of the biathlon rifle is essential for a comprehensive understanding of performance in this sport.

Technical Specifications

According to the regulations set forth by the International Biathlon Union (IBU), only rifles chambered in .22 Long Rifle (5.6 mm) caliber are permitted in official competitions (International Biathlon Union [IBU], 2023). These rifles operate exclusively via a manual bolt action mechanism, requiring deliberate mechanical engagement for each shot. The prohibition of semi-automatic and fully automatic systems aims to enhance safety while preserving equality among competitors (IBU, 2023).

The minimum permissible rifle weight, including magazines, is 3.5 kg, a standard intended to balance shooting stability with the physical demands of carrying the rifle throughout the skiing sections of the race (IBU, 2023). Ammunition is stored in detachable magazines with a five round capacity, which are typically positioned on the rifle stock to facilitate rapid loading during shooting bouts.



Figure 1. Components of a biathlon rifle

Figure 1. Components of a biathlon rifle according to International Biathlon Union competition regulations (International Biathlon Union, 2023).

Sighting System and Target Characteristics

Biathlon shooting is conducted at a fixed distance of 50 meters, and athletes are restricted to using mechanical iron sights, consisting of a front sight and rear aperture. Optical

sights, magnification systems, and electronic aiming devices are strictly prohibited, placing greater emphasis on visual perception, postural control, and neuromuscular precision (Higginson, 2002).

Target dimensions vary according to shooting position. During prone shooting, the target diameter is 45 mm, whereas during standing shooting, it increases to 115 mm. This adjustment reflects the increased postural instability and balance demands associated with the standing position and is designed to equalize task difficulty across shooting postures (Karabağ et al., 2022).

Ergonomic Design and Competition Suitability

Modern biathlon rifles are manufactured using wooden or composite stocks and incorporate multiple adjustable components to accommodate individual anthropometric characteristics. Adjustable butt plates, trigger reach, and fore end supports allow athletes to optimize shooting posture and reduce unnecessary muscular activation during aiming. Such ergonomic adaptations are particularly important under conditions of elevated heart rate and respiratory stress, which are known to negatively affect shooting precision (Higginson, 2002).

In addition to ergonomic considerations, biathlon rifles are engineered to function reliably under extreme environmental conditions, including low temperatures, moisture, and snow exposure. During competition, athletes carry the rifle on their back throughout the skiing segments, making weight distribution and balance essential design considerations that may indirectly influence skiing economy and fatigue development (Bompa & Haff, 2017).



Figure 2. Standing shooting technique in Biathlon (International Biathlon Union, 2023).



Figure 3. Prone shooting technique in Biathlon (International Biathlon Union, 2023).

BIATHLON COMPETITION FORMATS

Biathlon competitions consist of several race formats designed to evaluate athletes skiing speed and shooting accuracy under varying physiological and tactical conditions. These formats are standardized by the International Biathlon Union (IBU) and differ with respect to start procedures, race distance, number of shooting bouts, and penalty regulations (IBU, 2023).

Sprint Race

The sprint is an individual race format in biathlon characterized by relatively short race distances. The official race distance is typically 10 km for men and 7.5 km for women. During the competition, athletes complete two shooting bouts, with the first conducted in the prone position and the second in the standing position. For each missed target, athletes are required to ski a 150 m penalty loop, which directly increases total race time (Laaksonen et al., 2018).

Pursuit Race

Pursuit competitions are organized based on the results of the sprint race. Athletes start the race with time intervals corresponding to their finishing times in the sprint, allowing for direct head to head competition throughout the race. The pursuit includes four shooting bouts, with the first two performed in the prone position and the final two in the standing position. Each missed shot results in a 150 m penalty loop, similar to the sprint format (Laaksonen et al., 2018).

Individual Race

The individual race is the longest competition format in biathlon. Male athletes compete over a distance of 20 km, while female athletes race over 15 km. A total of four shooting bouts are performed, with prone and standing positions alternating throughout the race. Unlike other formats, missed targets do not result in penalty loops. Instead, a one minute time penalty is added to the athletes total race time for each missed shot (Hoffman & Street, 1992).

Mass Start Race

In the mass start format, all athletes begin the race simultaneously. Participation is typically restricted to a limited number of top ranked athletes based on international standings. The race consists of four shooting bouts, and missed shots are penalized with a 150 m penalty loop, as in the pursuit format. Due to the simultaneous start, this competition format places greater emphasis on tactical decision making, situational awareness, and the management of psychological pressure (IBU, 2023).

Relay Race

Relay races are team based biathlon competitions, with teams usually composed of four athletes. Each athlete completes one leg of the race and performs two shooting bouts. For each shooting bout, athletes are allowed to use up to three spare cartridges to clear all targets. If targets remain unhit after the use of spare cartridges, penalty loops are imposed. This format emphasizes not only individual performance but also team coordination, exchange efficiency, and strategic planning (Holmberg et al., 2007).

2. PHYSIOLOGICAL STRUCTURE OF BIATHLON

2.1 Biathlon Competition Formats and Physical Demands

From a physiological perspective, biathlon is classified as a sport that requires a high level of aerobic capacity. Elite biathletes have been reported to exhibit exceptionally high values of maximal oxygen uptake ($\text{VO}_{2\text{max}}$). However, due to the repeated bouts of high intensity effort performed throughout competition, anaerobic energy systems also make a substantial contribution to overall performance. In this context, both endurance capacity and recovery efficiency are considered key determinants of biathlon performance (Rusko, 2003).

In addition to physical capacity, psychophysiological factors play a critical role in determining performance outcomes in biathlon. The ability to regulate heart rate during shooting, maintain controlled breathing patterns, sustain attentional focus, and effectively cope with stress are among the primary factors influencing shooting accuracy. Owing to these characteristics, biathlon is regarded as a multidimensional sport that requires the simultaneous integration of physical and cognitive capabilities (Higginson, 2002).

Biathlon competitions are conducted in several formats, including sprint, pursuit, individual, and mass start events, each imposing distinct physiological demands on athletes. Although race distances and the number of shooting bouts vary across formats, a high level of endurance performance remains a fundamental requirement in all competition types. Throughout the race, athletes perform cross country skiing on variable terrain profiles and must rapidly transition from intense physiological loading to tasks requiring fine motor precision upon entering the shooting range (Higginson, 2002).

During these transitions, rapid adaptation of the cardiovascular and respiratory systems is essential. The ability to maintain shooting accuracy under conditions of elevated heart rate and increased ventilatory frequency is considered a key performance indicator that distinguishes elite biathletes from their lower level counterparts. Consequently, the analysis of competition formats is of fundamental importance for understanding the physiological structure of biathlon.

2.2 Musculoskeletal System and Neuromuscular Requirements

In biathlon, cross country skiing predominantly involves the active engagement of lower extremity muscle groups. The quadriceps femoris, hamstrings, and gluteal muscles play a major role in propulsion, force generation, and balance control during skiing (Hoffman & Street, 1992). In addition, upper extremity musculature and trunk stabilizers are critical for both the efficiency of skiing technique and the maintenance of postural stability during shooting tasks (Holmberg et al., 2006).

Neuromuscular coordination represents a central component of biathlon performance. Muscle fatigue induced by high intensity physical loading can adversely affect motor control and movement precision. This impairment is particularly evident during shooting, where reduced rifle stability may lead to decreased shooting accuracy. Therefore, an integrated evaluation of musculoskeletal function and neuromuscular control mechanisms is essential for a comprehensive understanding of the physiological demands of biathlon (Higginson, 2002).

Moreover, the repeated physiological loading experienced throughout competition activates both central and peripheral fatigue mechanisms (Rusko, 2003; Bompa & Haff, 2017). These forms of fatigue influence not only physical performance but also cognitive processes, including attentional control and decision making capacity. Consequently, biathlon is considered a sport in which the interaction between the musculoskeletal and nervous systems is particularly pronounced, making it a valuable model for examining neuromuscular and psychophysiological integration under conditions of sustained physiological stress (Laaksonen et al., 2018).

3. ENERGY SYSTEMS AND METABOLIC DEMANDS

3.1 Aerobic Energy System

Considering the overall duration and the repetitive loading structure of biathlon competitions, the aerobic energy system constitutes the primary physiological foundation of performance. During prolonged cross country skiing segments, the majority of energy production is supplied through oxidative phosphorylation. This places particular emphasis on skeletal muscle oxidative capacity and the efficiency of the cardiovascular system in oxygen delivery and utilization (Joyner & Coyle, 2008).

Beyond its role in energy provision, aerobic capacity contributes substantially to the maintenance of physiological stability during competition. Athletes with a high level of aerobic fitness are able to regulate heart rate and ventilatory responses more rapidly, enabling them to

arrive at the shooting range in a more controlled physiological state following intense skiing efforts (McArdle, Katch, & Katch, 2015). This regulatory advantage suggests that the aerobic energy system indirectly supports shooting performance by facilitating cardiovascular and respiratory recovery.

In addition, aerobic metabolism plays a critical role in attenuating metabolic stress and accelerating recovery processes between successive high intensity efforts throughout the race. The rapid restoration of physiological homeostasis following repeated bouts of strenuous activity is closely associated with sufficient oxidative capacity (Bassett & Howley, 2000). In this context, the aerobic energy system is considered a fundamental component in biathlon, supporting both performance sustainability and the preservation of technical precision under fatigue.

3.2 Anaerobic Energy System

Although biathlon is predominantly characterized as an endurance-based sport, steep uphill sections, rapid accelerations, and fluctuations in race pace necessitate substantial contributions from anaerobic energy systems. During these short duration, high intensity efforts, energy production is largely supported by anaerobic glycolytic pathways, resulting in a marked increase in intramuscular metabolic stress (Gastin, 2001).

As anaerobic involvement increases, lactate production rises and may disrupt intramuscular pH homeostasis. The resulting metabolic acidosis can impair muscle contractile function and neuromuscular transmission, thereby exacerbating the perception of fatigue. In the context of biathlon, this fatigue not only compromises skiing performance but may also negatively affect shooting related parameters, including postural stability, trigger control, and fine motor coordination (Vickers, 2007).

Accordingly, the anaerobic energy system assumes a complementary yet strategically important role in biathlon performance. The ability of elite athletes to preserve technical accuracy following high anaerobic loads has been associated with enhanced tolerance to metabolic stress and accelerated recovery capacity (Buchheit & Laursen, 2013). Therefore, the development of anaerobic capacity should be considered a critical component of biathlon training programs, enabling athletes to adapt effectively to the variable and demanding physiological requirements of competition.

3.3 Metabolic Transitions and Race Dynamics

One of the defining characteristics of biathlon performance is the presence of repeated metabolic and physiological transitions between high intensity endurance efforts and precision-based shooting tasks throughout competition. Athletes are required to shift rapidly from cross-country skiing performed under pronounced sympathetic nervous system activation to tasks that demand postural stability and high motor precision within a very short time frame. This repeated alternation imposes a multidimensional physiological stress on the organism (Meeusen et al., 2013).

During these transition phases, rapid downregulation of heart rate, reorganization of ventilatory responses, and stabilization of muscle activation patterns are essential. When autonomic nervous system regulation is insufficient, elevated levels of physiological arousal persist, which may adversely affect fine motor control. Previous studies have demonstrated that shooting tasks performed under conditions of elevated heart rate and irregular breathing patterns are associated with increased postural sway and reduced shooting accuracy (Hatfield et al., 2004).

Inefficient management of metabolic transitions not only exacerbates physiological fatigue but also negatively influences cognitive processes and motor planning. Exercise-induced central fatigue has been shown to impair sustained attention and visuomotor coordination, thereby compromising shooting performance following intense physical exertion (Smith et al., 2016). These findings highlight that biathlon performance is shaped not only at the muscular level but also through mechanisms mediated by the central nervous system.

In this context, the effectiveness of metabolic transitions is closely linked not only to the speed of adaptation between energy systems but also to the efficiency of autonomic and central regulatory mechanisms. The ability to adapt rapidly and with minimal physiological cost across varying exercise intensities is frequently described in the literature using the concepts of “physiological flexibility” or “exercise-specific adaptive regulation” (Porges, 2007). Elite biathletes appear to utilize these regulatory mechanisms more effectively, thereby gaining a technical and competitive advantage within the dynamic demands of racing.

In summary, a comprehensive understanding of biathlon race dynamics requires metabolic transitions to be examined not solely from the perspective of energy production, but in conjunction with autonomic nervous system function, central fatigue, and motor control processes. Such a holistic framework provides a deeper basis for performance analysis and facilitates the development of training strategies specifically tailored to the unique physiological and technical demands of biathlon competition.

4. AEROBIC CAPACITY (VO_2max) AND ITS RELATIONSHIP WITH PERFORMANCE

4.1 Concept of VO_2max and Measurement Methods

Maximal oxygen uptake (VO_2max) is defined as the highest rate at which oxygen can be taken up and utilized by the body per unit of time during progressively increasing exercise intensity. It is widely regarded as a primary indicator of aerobic capacity (Zorba & Saygin, 2013). In endurance-based sports, VO_2max is one of the most frequently used physiological parameters for assessing performance potential and holds particular importance in biathlon due to its critical role in sustaining cross country skiing performance (Bompa & Haff, 2017).

VO_2max is most commonly assessed under laboratory conditions using incremental exercise tests. These tests are typically performed on treadmills, cycle ergometers, or sport specific ergometers designed to replicate competition demands. While laboratory based measurements provide high validity and reliability, field based tests serve a complementary role

by enabling the assessment of sport specific physiological responses under conditions that more closely resemble competition (Günay, Tamer, & Cicioğlu, 2013). The selection of an appropriate measurement method should therefore be based on the characteristics of the sport, the athletes performance level, and the specific objectives of the evaluation.

4.2 Aerobic Capacity in Elite Biathletes

Research conducted on endurance athletes consistently demonstrates that elite performers exhibit high VO_2max values, which are closely associated with competitive performance level (Zorba & Saygın, 2013; Günay et al., 2013). In biathlon, a high aerobic capacity enables athletes to sustain race pace over prolonged durations and to complete high intensity sections of the course with a lower physiological cost (İlçin, Hazar, & Polat, 2024).

Athletes with elevated VO_2max levels are able to perform the same absolute workload at a lower relative intensity, which has been shown to delay the onset of fatigue (Bompa & Haff, 2017). Moreover, a well developed aerobic system facilitates faster post exercise cardiovascular recovery, thereby supporting the maintenance of physiological stability at the shooting range. This recovery advantage is considered a key factor contributing to the sustainability of technical performance and shooting accuracy in biathlon competitions.

4.3 Effects of Aerobic Capacity on Pre-Shooting Recovery

The pre shooting recovery phase represents a critical determinant of overall biathlon performance. Athletes with a high level of aerobic capacity have been shown to regulate heart rate and ventilatory responses more rapidly following intense exercise, allowing for more effective control of physiological fluctuations prior to shooting (Günay et al., 2013; Zorba & Saygın, 2013).

In contrast, insufficient aerobic capacity is associated with sustained elevations in heart rate, increased respiratory frequency, and prolonged intramuscular metabolic stress, all of which may adversely affect the fine motor control and postural stability required during shooting tasks. In this context, training interventions aimed at enhancing aerobic capacity are suggested to indirectly support shooting performance in biathlon by improving recovery kinetics and physiological regulation, in addition to enhancing endurance performance (Bompa & Haff, 2017).

In summary, VO_2max should be considered a multidimensional performance determinant in biathlon, influencing not only skiing performance but also recovery speed and technical stability during the transition from skiing to shooting.

5. ANAEROBIC CAPACITY, LACTATE, AND FATIGUE

5.1 Anaerobic Capacity and Lactate Production

Although biathlon competitions are predominantly characterized by aerobic demands, the course profile includes short-duration, high intensity efforts that substantially activate

anaerobic energy systems. Steep uphill sections, rapid accelerations, and increased pacing toward the final stages of the race require a greater contribution from anaerobic metabolism. During these phases, the involvement of anaerobic glycolysis increases, leading to pronounced lactate production within skeletal muscle fibers (Arslan et al., 2015).

Anaerobic capacity is therefore considered a critical physiological attribute for tolerating such high-intensity workloads and sustaining overall performance. Even in endurance-based sports, insufficient anaerobic capacity has been shown to compromise the ability to maintain competitive race pace (Zorba & Saygin, 2013). In biathlon, the ability of elite athletes to preserve skiing speed despite increasing metabolic load is closely associated with the effective utilization of anaerobic capacity. These findings indicate that anaerobic energy systems play a supportive and complementary role in biathlon performance.

5.2 Effects of Lactate Accumulation on Performance

During high intensity exercise, elevated lactate production is accompanied by an accumulation of hydrogen ions within muscle tissue, resulting in a reduction in intramuscular pH and the development of metabolic acidosis. These physiological alterations can impair muscle contraction mechanisms, disrupt energy production processes, and negatively affect neuromuscular transmission, thereby increasing the perception of fatigue (Rudarli Nalçakan, 2019).

In the context of biathlon, the effects of lactate accumulation extend beyond skiing performance and also influence shooting related tasks that require fine motor control and postural stability. Increased metabolic stress has been reported to compromise trunk and upper extremity stability, potentially amplifying rifle sway and reducing shooting accuracy (Holmberg et al., 2007). Consequently, the relationship between lactate dynamics and technical performance represents a critical area of investigation for understanding the physiological demands of biathlon and optimizing training strategies.

5.3 Fatigue Mechanisms and Shooting Performance

Fatigue in biathlon arises through both peripheral and central mechanisms. Peripheral fatigue is primarily associated with intramuscular metabolic disturbances, lactate accumulation, and depletion of energy substrates, whereas central fatigue involves a reduction in the effectiveness of motor commands originating from the central nervous system (Bompa & Haff, 2017). Throughout competition, these two forms of fatigue interact simultaneously, producing an integrated and cumulative effect on overall performance.

As fatigue develops, motor control precision declines, and the maintenance of balance and postural stability becomes increasingly challenging. This impairment is particularly critical during shooting tasks, where the ability to sustain a stable stance is essential for accuracy. Consequently, increased fatigue has been associated with reductions in shooting precision, especially during the later stages of competition (Zorba & Saygin, 2013). Observed declines in

shooting performance over the course of a race are therefore largely attributed to the accumulation of fatigue.

In this context, effective fatigue management and the preservation of technical performance under conditions of high physiological stress represent central objectives of biathlon training. Training interventions aimed at enhancing anaerobic capacity, increasing lactate tolerance, and maintaining motor control under fatigue play a pivotal role in optimizing performance and sustaining shooting accuracy during competition.

6. CARDIOVASCULAR AND RESPIRATORY RESPONSES

6.1 Heart Rate Dynamics

In biathlon, heart rate represents one of the primary indicators reflecting the physiological intensity of competition. During cross country skiing segments, heart rate typically reaches high values, whereas the ability to rapidly reduce heart rate upon arrival at the shooting range is considered critical for performance. This transition between skiing and shooting provides direct insight into the adaptive capacity of the cardiovascular system (Karabağ, Hazar, & Gezer, 2022).

Previous studies have demonstrated that heart rate during standing shooting is higher than during prone shooting, a condition that may negatively influence shooting accuracy. Accordingly, effective heart rate regulation and shortened recovery time are regarded as key determinants of successful biathlon performance (Atasever et al., 2021).

6.2 Cardiovascular Recovery and Performance

Cardiovascular recovery refers to the rate at which heart rate returns to resting or submaximal levels following exercise induced loading. Athletes with a high level of aerobic capacity have been reported to manage cardiovascular recovery more effectively, thereby achieving a more stable physiological state prior to shooting (İlçin, Hazar, & Polat, 2024).

Conversely, prolonged recovery periods are associated with persistently elevated heart rate and increased circulatory strain, which may lead to physiological fluctuations during shooting. Such instability can impair shooting accuracy and repeatability. For this reason, cardiovascular recovery capacity is considered a critical determinant of biathlon performance (Atasever et al., 2021).

6.3 Respiratory Responses and Shooting Stability

High intensity physical exertion induces marked increases in respiratory frequency and tidal volume. During shooting, however, the ability to control respiratory movements is essential for maintaining trunk stability and aiming precision. Elevated breathing frequency may increase torso oscillations, thereby disrupting shooting stability.

Elite biathletes have been shown to exhibit superior respiratory control, allowing them to maintain a more stable posture during shooting tasks. These findings highlight the importance of respiratory adaptations and breathing-awareness training as integral components of biathlon performance optimization.

7. SHOOTING PERFORMANCE AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL FACTORS

7.1 Attention and Concentration

In biathlon, shooting performance represents a task that requires a high level of sustained attention and concentration. Immediately following intense physical exertion, athletes must execute precise aiming and trigger control despite ongoing physiological activation and environmental distractions. This requirement necessitates effective regulation of cognitive processes under conditions of pronounced physiological stress.

Previous research has demonstrated a clear association between attentional control and shooting accuracy, indicating that athletes who are able to maintain focused attention under high physiological load achieve superior shooting performance. Accordingly, attentional capacity and concentration are considered key psychophysiological determinants of biathlon performance (Laaksonen et al., 2018).

7.2 Stress, Anxiety, and Performance

The competitive environment in biathlon imposes substantial psychological pressure on athletes. Time constraints, direct competition, and the immediate conversion of shooting errors into time penalties are among the primary factors contributing to elevated stress and anxiety levels. Increased psychological stress has been shown to influence physiological responses, leading to additional elevations in heart rate and respiratory frequency (Higginson, 2002).

These psychophysiological responses may adversely affect postural stability and fine motor control during shooting tasks. In contrast, elite biathletes have been reported to employ more effective stress-coping strategies, enabling them to preserve shooting accuracy even under conditions of high competitive pressure (Laaksonen et al., 2018).

7.3 Psychophysiological Adaptations in Elite Athletes

Elite biathletes develop long term adaptations not only to physiological training loads but also to repeated exposure to psychological stressors. These adaptations manifest in enhanced attentional endurance, improved stress tolerance, and superior emotional regulation.

Well developed psychophysiological adaptations allow athletes to maintain technical execution despite pronounced physiological fluctuations during competition. Consequently, psychophysiological factors should be regarded as integral components of biathlon performance rather than secondary influences (Konttinen, Lyytinen, & Konttinen, 1999).

8. TRAINING APPROACHES AND PRACTICAL RECOMMENDATIONS

8.1 Aerobic and Anaerobic Training Models

Biathlon training programs are primarily based on the development of high aerobic capacity through prolonged, moderate intensity endurance training modalities (Rusko, 2003). In addition to this aerobic foundation, high-intensity interval training should be incorporated to address the anaerobic demands imposed by course profiles, including steep climbs and rapid changes in pace (Seiler & Tønnessen, 2009).

A well balanced integration of aerobic and anaerobic training stimuli contributes not only to improved skiing performance but also to enhanced recovery capacity prior to shooting bouts (Holmberg et al., 2006). Maintaining this balance is essential for sustaining performance consistency throughout the race.

8.2 Shooting Training Under Fatigue

To optimize biathlon performance under competition specific conditions, shooting training performed under fatigue is of critical importance. Such training interventions enable athletes to develop the ability to maintain technical accuracy while exposed to high levels of physiological stress (Higginson, 2002).

Shooting under fatigue promotes the integrated development of cardiovascular recovery, respiratory control, and postural stability (Laaksonen et al., 2020). Therefore, these training practices should be systematically incorporated into biathlon training programs to enhance competition-specific adaptability.

8.3 Interventions Targeting Respiratory and Cardiovascular Control

Breathing awareness and controlled breathing techniques may contribute to improved trunk stability during shooting tasks. Additionally, recovery oriented protocols designed to facilitate rapid reductions in heart rate can positively influence shooting performance.

When combined with technical and physiological training components, such interventions provide a comprehensive approach that aligns with the multidimensional performance demands of biathlon (Holmberg et al., 2006).

9. CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS

Biathlon performance represents a multidimensional construct arising from the interaction of aerobic capacity, anaerobic endurance, cardiovascular and respiratory responses, fatigue management, and psychophysiological factors. Consequently, focusing on a single physiological variable is insufficient for accurately evaluating or enhancing performance in this sport.

In this book chapter, the primary physiological and psychophysiological determinants of biathlon performance have been examined in light of current scientific literature, and

evidence-based implications for training practice have been presented. Future research should prioritize the simultaneous assessment of physiological and psychological variables under race simulated conditions to achieve a more comprehensive understanding of biathlon performance demands.

Furthermore, investigating the effects of individualized training strategies and psychophysiological skill development programs on performance outcomes represents a promising area for future research. Such approaches may contribute substantially to the advancement of both applied practice and scientific knowledge within the field of biathlon performance analysis.

REFERENCES

- Arslan, G., İlhan, O., & Şekir, U. (2015). Exercise physiology (review). *Turkey Clinics Journal of Sports Medicine: Special Topics*, 1(3), 7–12.
- Atasever, G., Kıyıcı, F., Bedir, D., & Ağduman, F. (2021). Biathlon performance: Heart rate, hit rate, speed and physiological variables. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 15(11), 3245–3249. Doi: 10.53350/pjmhs2115103245.
- Bassett, D. R., & Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 32(1), 70–84.
- Bompa, T. O., & Haff, G. G. (2017). *Periodization: Theory and methodology of training* (Turkish edition). Ankara: Spor Publishing House and Bookstore.
- Buchheit, M., & Laursen, P. B. (2013). High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle. Part I: Cardiopulmonary emphasis. *Sports Medicine*, 43(5), 313–338. Doi: 10.1007/s40279-013-0029-x.
- Buchheit, M., & Laursen, P. B. (2013). High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle. Part II: Anaerobic energy, neuromuscular load and practical applications. *Sports Medicine*, 43(10), 927–954. Doi: 10.1007/s40279-013-0066-5.
- Ceylan, C., Özsan, M., & Dönmez, N. (2023). The effects of regular treadmill exercise on some blood parameters in diabetes mellitus. *Journal of Harran University Faculty of Veterinary Medicine*, 12(1), 112–117.
- Gastin, P. B. (2001). Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. *Sports Medicine*, 31(10), 725–741.
- Günay, M., Tamer, K., & Cicioğlu, İ. (2013). *Sports physiology and performance measurement*. Ankara: Gazi Publishing.
- Halsen, S. L. (2014). Monitoring training load to understand fatigue in athletes. *Sports Medicine*, 44(Suppl 2), S139–S147. Doi: 10.1007/s40279-014-0253-z.
- Hatfield, B. D., Landers, D. M., & Ray, W. J. (1984). Cognitive processes during self-paced motor performance: An electroencephalographic profile of skilled marksmen. *Journal of Sport Psychology*, 6(1), 42–59.
- Higginson, B. K. (2002). The effect of heart rate on shooting performance in biathlon athletes (Yüksek lisans tezi). Montana State University, Bozeman, USA.
- Hoffman, M. D., & Street, G. M. (1992). Characterization of the heart rate response during biathlon. *International Journal of Sports Medicine*, 13(5), 390–394. Doi: 10.1055/s-2007-1021286.
- Holmberg, H. C., Lindinger, S., Stöggl, T., Björklund, G., & Müller, E. (2006). Contribution of aerobic and anaerobic energy systems to elite cross-country skiing performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 38(8), 1494–1502.

- Holmberg, H. C., et al. (2007). Physiology of elite biathlon athletes. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. (Cilt/sayı/sayfa bilgisi eksik)
- İlçin, T., Hazar, S., & Polat, M. (2024). Investigation of aerobic performance in elite biathlon athletes. *Journal of Sivas Cumhuriyet University Faculty of Sport Sciences*, 5(2), 81–86.
- International Biathlon Union. (2023). IBU competition rules. International Biathlon Union.
- Joyner, M. J., & Coyle, E. F. (2008). Endurance exercise performance: The physiology of champions. *Journal of Physiology*, 586(1), 35–44.
- Karabağ, S., Hazar, S., & Gezer, E. (2022). Investigation of some physiological factors affecting shooting accuracy in biathlon. *Mediterranean Journal of Sport Sciences*, 5(Special Issue 2), 1066–1079.
- Konttinen, N., Lyytinen, H., & Konttinen, R. (1995). Brain slow potentials reflecting successful shooting performance. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 66(1), 64–72. Doi: 10.1080/02701367.1995.10607656.
- Konttinen, N., Landers, D. M., & Lyytinen, H. (2000). Aiming routines and their relationship to shooting performance in elite rifle shooters. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 10(3), 169–177.
- Laaksonen, M. S., Finkenzeller, T., Holmberg, H. C., & Sattlecker, G. (2018). The influence of physiobiomechanical parameters, technical aspects of shooting, and psychophysiological factors on biathlon performance: A review. *Journal of Sport and Health Science*, 7(4), 394–404. Doi: 10.1016/j.jshs.2018.09.003.
- McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2015). *Exercise physiology: Nutrition, energy, and human performance* (8th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Meeusen, R., et al. (2013). Prevention, diagnosis and treatment of the overtraining syndrome. *European Journal of Sport Science*, 13(1), 1–24.
- Özsan, M., Hatipoğlu, D., Dönmez, H. H., Ündağ, İ., & Dönmez, N. (2024). Protective effect of *Nigella sativa* on some hematological parameters in rats exposed to acrylamide. *Journal of Animal and Plant Sciences*, 34(4), 853–861. Doi: 10.36899/JAPS.2024.4.0770.
- Özsan, M., Saygılı Düzova, Ü., & Dönmez, N. (2025). Neuroprotective role of curcumin on the hippocampus against the oxidative stress and inflammation of streptozotocin-induced diabetes in rats. *Metabolic Brain Disease*, 40, 24. Doi: 10.1007/s11011-024-01438-0.
- Porges, S. W. (2007). The polyvagal perspective. *Biological Psychology*, 74(2), 116–143.
- Rudarlı Nalçakan, G. (2019). *Sports physiology lecture notes [Lecture notes]*. Faculty of Sport Sciences, Ege University.
- Rusko, H. (2002). Cross-country skiing. In P. V. Komi (Ed.), *Strength and power in sport* (2nd ed., pp. 705–719). Oxford, UK: Blackwell Science.
- Rusko, H. (2003). Physiology of cross-country skiing. *Handbook of Sports Medicine*. (Editör/yayınevi/sayfa bilgisi eksik)
- Seiler, S., & Tønnessen, E. (2009). Intervals, thresholds, and long slow distance: The role of intensity and duration in endurance training. *Sportscience*, 13, 32–53.
- Smith, M. R., Marcora, S. M., Coutts, A. J., & Green, M. J. (2016). Mental fatigue impairs intermittent running performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 48(9), 1682–1690.
- Vickers, J. N. (2007). *Perception, cognition, and decision training*. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Zorba, E., & Saygın, Ö. (2013). *Physical activity and physical fitness*. Ankara: İnceler Offset.

BÖLÜM 11 THE EFFECTS OF BIATHLON ON THE RESPIRATORY, CARDIOVASCULAR, MUSCULOSKELETAL, AND NERVOUS SYSTEMS

**Muhammed Mustafa İLÇİN¹
Hatice DUYMUŞ²**

1. INTRODUCTION

Biathlon is a winter sport in which cross country skiing and rifle shooting are performed sequentially and repeatedly, placing high demands on both the aerobic and anaerobic energy systems. Athletes are required not only to demonstrate high levels of endurance but also to maintain effective respiratory control, cardiovascular stability, muscular endurance, and fine motor coordination (Holmberg et al., 2007; Rusko, 2002). This multidimensional structure distinguishes biathlon from other endurance sports and allows for the development of unique adaptations within the respiratory and cardiovascular systems (Laaksonen et al., 2018).

In the literature, key factors influencing biathlon performance include maximal oxygen uptake ($\text{VO}_{2\text{max}}$), rapid regulation of heart rate, muscular endurance, and cognitive abilities such as attention and motor control (Laaksonen et al., 2018; Seiler, 2010). Particularly during competition, the transition from cross country skiing to the shooting phase requires the rapid suppression and stabilization of respiratory and cardiovascular responses, which is critical for maintaining performance continuity (Higginson, 2002).

Biathlon is also performed in cold and low humidity environments, which necessitates the development of adaptive changes in the respiratory tract, thermoregulatory mechanisms, and the cardiovascular system. As a result, athletes must undergo specific physiological adaptations to cope with these environmental stressors (Larsson et al., 2002; Anderson et al., 2013). Regular and well structured training programs enhance not only physiological capacity but also psychophysiological resilience and concentration (Vickers & Williams, 2007).

This book chapter examines in depth the effects of biathlon on the respiratory, cardiovascular, musculoskeletal, and nervous systems, drawing upon both classical literature and contemporary research published after 2010. In addition, training strategies and practical recommendations aimed at optimizing performance determining factors are discussed in detail.

2. EFFECTS ON THE RESPIRATORY SYSTEM

The cross country skiing phases of biathlon competitions impose extremely high metabolic demands on athletes, driving oxygen consumption (VO_2) toward maximal values.

¹Niğde Ömer Halisdemir University, Faculty of Sport Sciences, Graduate School of Health Sciences.
Orcid: 0009-0009-6340-1702

²Niğde Ömer Halisdemir University, Faculty of Sport Sciences, Graduate School of Health Sciences.
Orcid: 0009-0008-6803-6030

During this process, minute ventilation (VE), respiratory frequency (RF), and tidal volume (VT) increase markedly, and the magnitude of the ventilatory response plays a decisive role in the sustainability of performance (Saltin & Åstrand, 1967; Holmberg et al., 2007).

In elite biathletes, $\text{VO}_{2\text{max}}$ values typically ranging between 60 and 75 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ reflect a high aerobic capacity and the ability of the respiratory system to adapt to prolonged and intense workloads (Rusko, 2002; Laaksonen et al., 2018).

During exertion, the respiratory muscles particularly the diaphragm and intercostal muscles operate at a high capacity for extended periods. Electromyographic (EMG) studies have demonstrated that diaphragmatic and intercostal muscle activation during cross country skiing can reach approximately 70–85% of maximal activation levels, underscoring the critical role of respiratory muscle endurance in biathlon performance (Sheel, 2002). Regular endurance training and specific respiratory muscle loading improve muscle fiber efficiency and ventilatory economy, enabling athletes to perform the same external workload with lower ventilatory cost. As a result, oxygen utilization becomes more efficient, and the onset of fatigue related performance decrements can be delayed (Sheel, 2002; Billat et al., 2011).

One of the distinctive characteristics of biathlon is the requirement to execute precision shooting immediately following high intensity skiing. During the shooting phase, the amplitude and rhythm of respiratory movements directly influence rifle stability and aiming accuracy. For this reason, athletes commonly time their shots during the end expiratory phase to minimize trunk oscillations and reduce target deviation (Higginson, 2002; Laaksonen et al., 2018). This “conscious” control of breathing represents a complex regulatory mechanism that extends beyond brainstem respiratory centers and involves cortical processes related to attention, focus, and motor timing (Kontinen et al., 1999; Vickers & Williams, 2007).

In addition to slowing respiration, effective shooting performance requires the controlled reduction of heart rate. Through the activation of parasympathetic pathways, cardiorespiratory stabilization is achieved via the autonomic nervous system, thereby reducing physiological “noise” at the moment of firing and supporting higher shooting accuracy (Seiler, 2010).

Biathlon competitions are most commonly conducted in cold environments ranging from approximately -10°C to 0°C and under low humidity conditions, which impose additional environmental stress on the respiratory system. Cold and dry air increases the risk of airway irritation and bronchoconstriction, potentially reducing ventilatory comfort and limiting performance (Larsson et al., 2002; Anderson et al., 2013). However, with regular exposure and appropriately structured training programs, elite athletes may develop adaptive responses characterized by more stable bronchial reactivity, preserved ventilatory efficiency, and sustained respiratory muscle endurance in cold conditions. These adaptations facilitate more

consistent oxygen uptake during competition and contribute to the maintenance of performance continuity.

Within this framework, strategies aimed at enhancing respiratory system performance in biathlon should focus on improving ventilatory economy through the development of respiratory muscle endurance and on increasing stabilization by automating breathing control during the shooting phase. Inspiratory and expiratory resistance training supports respiratory muscle function (Sheel, 2002), while high intensity interval training designed to enhance $\text{VO}_{2\text{max}}$ and ventilatory capacity renders the physiological demands of the skiing phase more manageable (Billat et al., 2011). In addition, breathing control drills that reinforce shooting routines performed at the end expiratory phase directly contribute to rifle stability and aiming accuracy, thereby strengthening the critical “ski to shoot transition” that largely determines biathlon performance (Higginson, 2002).

3. EFFECTS ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

In biathlon competitions, the cardiovascular system is required to meet near maximal cardiovascular demands during the cross country skiing phase and then achieve physiological stabilization within a very short time at the shooting stations. During skiing, heart rate is reported to reach near maximal levels, whereas rapid heart rate reduction during the transition to shooting is a key determinant of performance. This “load stabilization” cycle directly reflects the adaptive response capacity of the cardiovascular system (Karabağ, Hazar, & Gezer, 2022). Indeed, heart rate has been shown to remain higher in the standing shooting position compared with the prone position, a condition that may negatively affect shooting accuracy. Consequently, effective heart rate control and shortened recovery time are considered fundamental determinants of biathlon performance (Atasever et al., 2021; Holmberg et al., 2007; Laaksonen et al., 2018).

Biathlon is an endurance sport that requires high cardiac output. During the skiing phase, heart rate (HR) frequently approaches maximal values, while increases in stroke volume and cardiac output are critical for sustaining oxygen and nutrient delivery to the working muscles (Rusko, 2002; Laaksonen et al., 2018). In elite athletes, stroke volume during maximal exertion has been reported to reach approximately 120-150 mL, with cardiac output values of 25-30 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$. These values reflect a highly developed cardiovascular response associated with superior aerobic capacity (Rusko, 2002; Laaksonen et al., 2018).

Regular and long term training induces physiological hypertrophy of the left ventricle, leading to increased stroke volume. In addition, training enhances capillary density and vascular elasticity at the peripheral level, thereby promoting more efficient hemodynamic responses at a given workload. As a result, the oxygen utilization capacity of skeletal muscle is supported, and endurance performance is optimized (Seiler, 2010; Millet et al., 2012).

In biathlon, the “critical moment” for the cardiovascular system occurs during the shooting phase. The ability to rapidly reduce and stabilize heart rate immediately after high

intensity skiing has a direct influence on aiming accuracy. Heart rate during standing shooting has been reported to be approximately 10-15 beats per minute higher than during prone shooting, a difference attributed to the increased postural demands and muscular activation required in the standing position. This elevation in heart rate has been associated with a decline in shooting accuracy (Holmberg et al., 2007; Laaksonen et al., 2018).

At this stage, the primary strategy employed by athletes involves the rapid activation of parasympathetic pathways in conjunction with controlled breathing. A swift post exercise increase in parasympathetic activity facilitates heart rate reduction and decreases physiological “noise” at the moment of firing, thereby supporting performance stability (Seiler, 2010; Higginson, 2002). Long term training adaptations, including reductions in resting heart rate, shortened recovery time, and enhanced autonomic nervous system regulation, enable athletes to perform more consistently during transitions from high intensity effort to precision motor tasks (Seiler, 2010; Higginson, 2002).

Accordingly, cardiovascular training strategies in biathlon should not focus solely on increasing maximal capacity but also on developing the ability to transition rapidly from elevated heart rate to controlled stabilization. While high intensity interval training enhances cardiovascular capacity reflected in heart rate responses, stroke volume, and cardiac output active recovery protocols and competition specific transition simulations support faster heart rate decline and more effective autonomic regulation (Seiler, 2010; Laaksonen et al., 2018). Considering the effects of cold environments on peripheral circulation, controlled environmental adaptation strategies may further contribute to the maintenance of vascular responses (Larsson et al., 2002; Anderson et al., 2013).

4. EFFECTS ON THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM

In biathlon, the musculoskeletal system is required to generate highly repetitive propulsive forces and ensure efficient energy transfer during ski snow contact in the cross country skiing phase, while maintaining stabilization and postural balance to support fine motor control during the shooting phase. During skiing, the lower extremity muscle groups particularly the quadriceps femoris, hamstrings, and gluteal muscles operate continuously at high intensity, performing essential biomechanical functions such as force generation, balance maintenance, and transmission of force to the ground (Holmberg et al., 2007; Laaksonen et al., 2018). The quadriceps enhance the effectiveness of the propulsion phase through knee extension, the hamstring group contributes to the continuity of the propulsion–recovery cycle via knee flexion and hip stabilization, and the gluteal muscles strengthen postural control by supporting hip extension and maintaining trunk pelvis alignment. Long term endurance training and competition specific loading increase muscle fiber endurance and intramuscular metabolic efficiency, enabling force production to be sustained for longer durations even under fatigue.

During the shooting phase, biomechanical priorities shift from force production to “stabilization and vibration control.” At this stage, coordinated activation of the upper extremity and trunk muscles is critical for rifle stabilization and the maintenance of aiming accuracy

(Konttinen et al., 1999; Vickers & Williams, 2007). While the deltoid and biceps brachii muscles maintain rifle positioning, the trapezius and latissimus dorsi support stabilization of the shoulder girdle and upper back. The core musculature provides micro level stability by reducing trunk sway and facilitating precise target alignment. The substantially increased postural control demands during standing shooting indicate greater stabilization requirements in the core and shoulder girdle muscles, which constitutes one of the primary mechanical reasons why standing shooting is more challenging than prone shooting.

The metabolic profile of biathlon requires the musculoskeletal system to utilize both aerobic and anaerobic energy systems. In the lower extremities, type I (slow twitch, oxidative) muscle fibers form the basis for prolonged endurance and high repetition work, whereas type II (fast twitch, glycolytic) fibers play a crucial role during sprint like accelerations, force intensive propulsion phases, and intra race pace variations (Millet et al., 2012). Consequently, training programs must target not only general endurance but also strength, speed endurance, and stabilization capacity to ensure performance continuity.

Another important aspect of musculoskeletal loading involves the joints and postural control mechanisms. Biathletes are exposed to dynamic loading that requires a wide range of motion and efficient force transfer at the knee and hip joints, while the shoulder and elbow joints are subjected to prolonged isometric or semi isometric loading during rifle stabilization in the shooting phase. Regular training enhances joint mobility, tendon resilience, and force transmission efficiency, contributing both to injury risk reduction and to the sustainability of technical performance (Seiler, 2010). The core and lumbar regions serve as a “central control point,” playing a critical role in maintaining trunk pelvis alignment during skiing and in absorbing vibrations during shooting.

Within this framework, musculoskeletal training strategies in biathlon should simultaneously aim to enhance strength endurance and propulsion efficiency in the lower extremities, improve stabilization and postural control in the upper extremities and core region, and develop durability and movement quality in joint and tendon structures. Multi joint strength exercises (e.g., squats, deadlifts, and core stabilization exercises) support force production and load transfer during the propulsion phase, while plyometric training enhances rapid force development and acceleration capacity. Postural balance exercises (e.g., single leg balance tasks and unstable surface training) contribute to the reduction of trunk sway during shooting. Competition specific interval training and technical simulations performed under fatigue further promote biomechanical adaptation and support performance continuity.

Table 4.1. Lower extremity muscle activation (%MVIC) during the cross country skiing phase

Kas Grubu Aktivasyon (%MVIC)	
Kuadriseps	75-85
Hamstring	60-70
Gluteal	70-80

5. EFFECTS ON THE NERVOUS SYSTEM AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS

In biathlon, the nervous system is responsible for the sequential management of two distinct motor tasks. The production of coordinated movements involving large muscle groups during high intensity cross country skiing, and the simultaneous maintenance of fine motor control, stabilization, and attentional processes during the shooting phase. While the timing of lower and upper extremity muscle activation during skiing determines propulsion force, balance, and technical efficiency, the shooting phase requires more refined motor programs to ensure rifle stability, aiming accuracy, and trigger control (Konttinen et al., 1999; Vickers & Williams, 2007). Electromyography (EMG) and brain potential studies have reported findings indicating that motor control and attentional regulation are critical determinants of shooting performance (Hatfield et al., 2013).

The autonomic nervous system plays a decisive role in the success of these processes. The ability to rapidly reduce heart rate and respiratory frequency following intense skiing contributes to physiological stabilization at the moment of shooting. During the skiing phase, sympathetic activation supports energy mobilization and elevated cardiorespiratory responses, whereas during the transition to shooting, rapid engagement of parasympathetic activity facilitates heart rate control and enhances performance stability (Seiler, 2010; Laaksonen et al., 2018).

Shooting performance is not solely an outcome of physiological capacity but also reflects cognitive processes. Fatigue, environmental conditions, and competitive stress increase cognitive load, potentially leading to attentional lapses and impairments in motor precision. Therefore, the integrated management of focusing strategies, visual targeting, and breathing control is considered a fundamental component supporting shooting accuracy (Vickers & Williams, 2007). EEG and ERP based studies further highlight the role of psychophysiological regulation in performance by demonstrating activation of brain regions associated with attention and motor control during shooting tasks (Hatfield et al., 2013).

Long term biathlon training and competitive experience enhance an athlete's ability to maintain performance under conditions of stress and fatigue by improving the regulation of breathing and heart rate, sustaining attentional focus, and refining fine motor control skills. As a result, physiological and psychological systems operate more harmoniously, supporting

performance continuity during the critical transition phases of competition (Seiler, 2010; Vickers & Williams, 2007).

Within this framework, approaches aimed at strengthening nervous system function and psychophysiological performance should incorporate applications targeting competition specific transitions. Breathing control and concentration exercises, combined with visual targeting and cognitive simulations, help automate shooting routines, while coordination and stability focused balance training and technical plyometric exercises support the quality of motor control. Interval training and controlled environmental stimuli may further contribute to the development of autonomic regulation, enabling faster physiological stabilization during the transition from skiing to shooting.

Oxidative Stress, Inflammation, and Polyphenols in the Hippocampus. In a streptozotocin (STZ) induced diabetes model, oxidative stress and inflammation have been shown to be pronounced in the hippocampus, while curcumin administration has been reported to exert neuroprotective effects against these processes (Özsan et al., 2025). Similarly, exposure to heavy metals particularly cadmium can increase oxidative damage and neuroinflammatory responses in hippocampal tissue, whereas quercetin treatment has been demonstrated to confer protective effects in this region (Özsan et al., 2025).

6. INTERSYSTEM INTEGRATION

Biathlon performance requires the respiratory, cardiovascular, musculoskeletal, and nervous systems to operate simultaneously at high efficiency and to execute rapid “mode switching” between these systems during critical moments of competition. During the cross country skiing phase, the cardiorespiratory systems function near maximal capacity, while the musculoskeletal system is responsible for generating propulsive force, maintaining balance and postural control, and effectively transmitting force to the ground (Holmberg et al., 2007; Laaksonen et al., 2018). Following this phase of high physiological load, the primary objective during the transition to the shooting station is the rapid and controlled suppression of respiratory and cardiovascular responses to establish a physiological state conducive to accurate shooting. In this transition, reducing ventilation, lowering heart rate through increased parasympathetic activity, and simultaneously maintaining activation of the core and upper extremity muscles for rifle stabilization constitute the main determinants of shooting accuracy (Higginson, 2002; Kontinen et al., 1999).

The rapid physiological changes observed during the transition phase clearly illustrate the integrative demands of biathlon. The ability to reduce heart rate from approximately 180 beats·min⁻¹ to around 125 beats·min⁻¹ within 30-40 seconds, and to decrease minute ventilation from roughly 135 L·min⁻¹ to 20-25 L·min⁻¹, requires not only high cardiorespiratory capacity but also rapid autonomic regulation, refined motor control, and focused attentional orientation toward the target (Higginson, 2002; Seiler, 2010). During this period, loading on the lower extremity muscles decreases, while trunk stabilization and upper extremity control increase,

indicating a biomechanical shift from force production toward vibration control and stabilization.

From an energy systems perspective, biathlon necessitates the sequential and, at times, concurrent engagement of aerobic and anaerobic processes. During cross country skiing, the aerobic system operates near VO_2max capacity, while anaerobic contributions increase during short sprint like or uphill segments. In contrast, during the shooting phase, muscular energy expenditure is relatively reduced, and oxygen consumption and metabolic demand are stabilized at a lower level. This dynamic structure requires the integrated regulation of energy systems and neuromotor control, enabling rapid metabolic transitions from high to low intensity (Millet et al., 2012).

Neural and psychophysiological processes lie at the core of this integration. During the sequential transitions between skiing and shooting, the brain simultaneously manages rapid decision making, selection of appropriate motor responses, and the maintenance of fine motor control. Preserving attention and focus during shooting, alongside effective regulation of breathing and heart rate through autonomic balance, is essential for performance continuity (Vickers & Williams, 2007; Seiler, 2010). Accordingly, superior performance in biathlon depends less on the capacity of any single system and more on the speed and stability of intersystem coordination.

For this reason, training approaches aimed at enhancing integration should be planned around applications that closely replicate competition specific transitions. Simulation races and interval training combined with shooting control exercises allow athletes to manage aerobic anaerobic loading and motor control within the same session. Breathing and attentional control practices support pre shooting stabilization, while controlled environmental stimuli and cold environment adaptations may further contribute to the maintenance of cardiorespiratory coordination (Vickers & Williams, 2007; Seiler, 2010; Larsson et al., 2002; Anderson et al., 2013).

7. TRAINING AND PRACTICAL STRATEGIES

Training planning in biathlon should aim not only to improve aerobic capacity, but also to accelerate cardiorespiratory stabilization during the transition from high intensity cross country skiing to shooting, to maintain motor control and postural balance under fatigue, and to enhance physiological adaptation to cold environmental conditions. Within this framework, high intensity interval training contributes to athletes' ability to sustain high race pace and to complete demanding sections of the course with a lower relative physiological load. At the same time, by improving VO_2max capacity and cardiorespiratory performance, it strengthens inter system integration (İlçin, Hazar & Polat, 2024; Seiler, 2010; Millet et al., 2012). In practice, protocols such as 4-6 repetitions $\times$ 4 minutes of high intensity skiing with 2-3 minutes of active recovery between bouts may elicit stimuli including improvements in stroke volume,

cardiac output response, ventilatory capacity, and exercise tolerance (Seiler, 2010; Millet et al., 2012).

The development of respiratory performance is important in biathlon for two main reasons: the more economical management of high ventilatory load during skiing and the achievement of more stable breath control during the shooting phase. Therefore, inspiratory and expiratory resistance breathing exercises can be used as a complementary approach to support respiratory muscle endurance (Sheel, 2002). Daily applications of 15-20 minutes using 3-5 sets of moderate to high resistance protocols may contribute to improved ventilatory economy, delayed onset of respiratory muscle fatigue, and easier breath stabilization prior to shooting (Sheel, 2002).

During the shooting phase the critical performance breakpoint in biathlon the primary goal is to create physiological stability for aiming accuracy by deliberately reducing breathing and heart rate. For this purpose, techniques such as end expiratory shooting routines, slow and controlled breathing during aiming, brief breath management strategies, and technical repetitions that automate an individualized “breath trigger focus” sequence before shooting should be employed (Higginson, 2002). In addition, active recovery strategies and practices that support parasympathetic activation may help heart rate decrease more rapidly during the transition from skiing to shooting. Systematic integration of attention control, visual targeting, and stress management skills into training also supports the consistency of shooting performance (Higginson, 2002).

The musculoskeletal and postural training approach should aim to preserve propulsion efficiency and technical integrity under fatigue during skiing, while reducing trunk sway and maintaining rifle stabilization during shooting (Holmberg et al., 2007). In this context, multi joint strength exercises such as squats, deadlifts, and core stabilization should be planned together with balance and technical plyometric applications. The goal is to enhance muscular endurance and joint/tendon tolerance while simultaneously improving vibration control and postural stability (Holmberg et al., 2007).

One of the most effective practices for directly improving inter system integration is race simulation training. “Skiing + shooting” blocks planned to closely resemble real competition conditions allow repeated practice of shooting stabilization following cardiorespiratory loading within a single training session (Laaksonen et al., 2018). For example, performing sets of 5-10 shots after 2-3 km of skiing, while monitoring heart rate and ventilatory responses, may contribute to improved performance stability during the skiing to shooting transition and more efficient management of energy systems (Laaksonen et al., 2018).

Finally, the fact that biathlon is performed in cold environments necessitates the inclusion of environmental adaptation components in training planning. Controlled interval skiing sessions and breathing control exercises conducted at low temperatures may support airway tolerance, cardiovascular stability, and energy efficiency (Larsson et al., 2002; Anderson

et al., 2013). The aim of these adaptations is to reduce the potential negative effects of cold on ventilatory comfort and peripheral circulation, thereby maintaining performance continuity

Table 7-1. Training Summary

Training Type	Purpose	Example Protocol	Adaptation
HIIT	Cardiorespiratory capacity	4 × 4 min maximal intensity skiing + 2 min active recovery	Increased VO ₂ max, stroke volume
Respiratory muscle training	Ventilatory endurance	15 min resisted breathing, 3–5 sets	Improved breath control, ventilatory economy
Shooting + breathing control	Heart rate & respiratory regulation	End expiration shooting routine, 10–15 sets	Improved shooting accuracy, HR control
Musculoskeletal & balance	Strength & stabilization	Squats, core training, plyometrics	Muscle fiber adaptations, postural control
Race simulation	System integration	2–3 km skiing + 5–10 shots	Inter system coordination
Cold adaptation	Thermal & respiratory adaptation	Interval skiing in cold conditions	Airway tolerance, energy efficiency

8. CONCLUSION

Biathlon represents a unique performance model that requires complex multi system integration, as high intensity cross country skiing and highly precise shooting are performed sequentially and repeatedly. Unlike traditional endurance sports, success in biathlon depends not only on aerobic capacity but also on the coordinated management of breathing control, cardiovascular stability, muscular endurance, and fine motor coordination.

During the skiing phase of the race, the cardiorespiratory systems operate close to maximal capacity, whereas in the shooting phase the key determinant of performance is the ability to rapidly transition from high physiological arousal to controlled stabilization. In particular, the rapid suppression of respiratory and circulatory responses during the transition from skiing to shooting constitutes a critical “breakpoint” that determines performance continuity together with attentional and motor control processes.

The fact that biathlon competitions are often held in cold and low humidity environments introduces additional environmental stress by increasing the risk of airway irritation and bronchoconstriction; therefore, maintaining adaptations to these conditions is essential for sustained performance.

In this context, long term training enhances not only physiological capacity but also psychophysiological resilience, concentration, and the ability to maintain fine motor control under fatigue.

KAYNAKLAR

- Anderson, S. D., Daviskas, E., & Larsson, K. (2013). Airway responses to cold air exercise. *Journal of Asthma*, 50, 97-102.
- Atasever, G., Kızılcı, F., Bedir, D., & Ağduman, F. (2021). Biathlon performance: Heart rate, hit rate, speed and physiological variables. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 15(11), 3245-3249. Doi: 10.53350/pjmhs2115103245.
- Billat, V. L., Sirvent, P., Py, G., Koralsztejn, J. P., & Mercier, J. (2011). The concept of VO_2max and its practical applicability in endurance sports. *Sports Medicine*, 41, 1-12.
- Hatfield, B. D., Landers, D. M., & Ray, W. J. (2013). Psychophysiology of sport performance. *Handbook of Sports Medicine and Science*. Wiley-Blackwell.
- Higginson, B. K. (2002). Physiological demands of shooting performance in biathlon (Doctoral dissertation, University of Utah).
- Holmberg, H. C., Rosdahl, H., & Svedenhag, J. (2007). Lung function, arterial saturation and oxygen uptake in elite cross-country skiers and biathletes. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 17, 437-444.
- İlçin, T., Hazar, S., & Polat, M. (2024). Investigation of aerobic performance in elite biathlon athletes. *Journal of Sivas Cumhuriyet University Faculty of Sport Sciences*, 5(2), 81-86.
- Karabağ, S., Hazar, S., & Gezer, E. (2022). Investigation of some physiological factors affecting shooting accuracy in biathlon. *Mediterranean Journal of Sport Sciences*, 5(Special Issue 2), 1066-1079.
- Kontinen, N., Lyytinen, H., & Kontinen, R. (1999). Brain slow potentials and shooting performance. *International Journal of Psychophysiology*, 33, 171-180.
- Laaksonen, M. S., Finkenzeller, T., Holmberg, H. C., & Sattler, G. (2018). The influence of physiological factors on biathlon performance. *Journal of Sports Sciences*, 36(1), 6-14.
- Larsson, K., Ohlsén, P., & Larsson, L. (2002). High prevalence of asthma in cross-country skiers. *BMJ*, 324, 73-76.
- Millet, G. P., Faiss, R., & Pialoux, V. (2012). High-intensity interval training in hypoxia: Concept, applications, and mechanisms. *Sports Medicine*, 42, 1-15.
- Özsan, M., Ündağ İ., Dönmez, N., Dönmez, H., The Potential Protective Effects of Quercetin Treatment on Hippocampal Tissue of Wistar Rats Exposed to Cadmium *Eurasian Journal of Veterinary Sciences* 2025 doi:10.63673/EurasianJVetSci.453
- Özsan, M., Saygılı, Düzoa, Ü., Dönmez, N., Neuroprotective role of curcumin on the hippocampus against the oxidative stress and inflammation of streptozotocin induced diabetes in rats *Metabolic Brain Disease* 2025 doi:10.1007/s11011-024-01438-0
- Rusko, H. K. (2002). Physiology of cross-country skiing. *Handbook of Sports Medicine and Science*. Wiley-Blackwell.
- Saltin, B., & Astrand, P. O. (1967). Maximal oxygen uptake in athletes. *Journal of Applied Physiology*, 23, 353-358.
- Seiler, S. (2010). What is best practice for training intensity distribution in endurance athletes? *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 5, 276-291.
- Sheel, A. W. (2002). Respiratory muscle training in healthy individuals. *Sports Medicine*, 32, 567-581.
- Vickers, J. N., & Williams, A. M. (2007). Performing under pressure: The effects of physiological arousal, cognitive anxiety, and gaze control in biathlon. *Journal of Motor Behavior*, 39(5), 381-394.

KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI

Doç. Dr. Ahmet Kemal FİLİZ

1. GİRİŞ

1.1 Tanım ve Kavramsal Çerçeve

Konjenital kalp hastalıkları (KKH), kalbin ve büyük damarların **intrauterin gelişim sürecinde meydana gelen yapısal ve fonksiyonel anomalilerini** kapsayan heterojen bir hastalık grubudur. Bu anomaliler, kalp boşluklarının, kapakların, septal yapıların veya büyük damar bağlantılarının normal anatomik ve fizyolojik organizasyonundan sapması sonucu ortaya çıkar. KKH terimi, doğumda mevcut olan ancak klinik bulguları **doğumdan hemen sonra ortaya çıkabileceği gibi**, çocukluk ya da erişkin döneme kadar **sessiz seyredebilme** potansiyeline sahip olan bozuklukları da içerir.

Kavramsal olarak KKH, yalnızca anatomik bir bozukluk olarak değil, **dinamik ve zamanla değişen bir fizyopatolojik süreç** olarak değerlendirilmelidir. Aynı anatomik defekt, bireyin yaşına, hemodinamik adaptasyon kapasitesine ve eşlik eden kardiyovasküler veya sistemik faktörlere bağlı olarak farklı klinik tablolarla kendini gösterebilir. Bu nedenle konjenital kalp hastalıklarının anlaşılması, yalnızca morfolojik tanımlarla sınırlı kalmayıp embriyoloji, genetik, hemodinami ve gelişimsel biyoloji perspektiflerini de kapsayan bütüncül bir yaklaşımı gerektirir.

1.2 Tarihsel Gelişim

Konjenital kalp hastalıklarının tanınması ve sınıflandırılması, tıp tarihinin erken dönemlerine kadar uzanmakla birlikte, bu hastalıkların sistematik biçimde anlaşılması **20. yüzyılın ortalarından itibaren** mümkün olabilmıştır. Antik dönemde kalp anomalileri çoğunlukla otopsi bulguları üzerinden tanımlanmış, klinik korelasyon kurulması oldukça sınırlı kalmıştır. Rönesans dönemi anatomistleri, özellikle kalp yapısının detaylı incelenmesiyle konjenital anomalilere dair ilk morfolojik tanımlamaları

yapmışlardır. Yirminci yüzyılda kardiyak kateterizasyonun, ardından ekokardiyografinin geliştirilmesi, KKH'nin **canlı bireylerde tanınmasını** mümkün kılmış ve bu alanda önemli bir paradigma değişimi yaratmıştır. Özellikle fetal ekokardiyografinin klinik pratiğe girmesiyle birlikte, konjenital kalp hastalıkları artık yalnızca postnatal bir sorun olmaktan çıkmış, **prenatal dönemde değerlendirilen gelişimsel bir patoloji** olarak ele alınmaya başlanmıştır. Günümüzde KKH, moleküler genetik, gelişimsel biyoloji ve ileri görüntüleme teknikleri ışığında çok boyutlu bir hastalık grubu olarak değerlendirilmektedir.

1.3 Epidemiyoloji ve Prevalans

Konjenital kalp hastalıkları, yenidoğan döneminde görülen **en sık doğumsal anomaliler** arasında yer almaktadır. Dünya genelinde KKH prevalansının canlı doğumlarda yaklaşık **%0,8–1** arasında olduğu kabul edilmektedir. Bu oran, tanı yöntemlerindeki gelişmelere ve tarama programlarının yaygınlaşmasına bağlı olarak zaman içinde artış göstermiştir. Hafif ve asemptomatik lezyonların daha sık tanınması, bildirilen prevalans değerlerinin yükselmesine katkı sağlamıştır.

Epidemiyolojik dağılım, coğrafi bölgelere, sosyoekonomik düzeye ve prenatal bakım olanaklarına göre farklılık gösterebilmektedir. Ayrıca bazı konjenital kalp hastalıkları belirli genetik sendromlarla güçlü ilişki gösterirken, bazıları sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. Cinsiyet dağılımı açısından bakıldığında, belirli KKH tiplerinde erkek veya kadın baskınlığı bildirilmiş olup, bu durum genetik ve hormonal faktörlerin hastalık gelişimindeki rolünü düşündürmektedir.

KKH'nin artan tanı oranlarına rağmen, bu hastalık grubunun **doğal seyri ve uzun dönem sonuçları** halen önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Özellikle erişkin yaşa ulaşan konjenital kalp hastalarının sayısındaki artış, bu hastalıkların yalnızca pediatrik değil, **ömür boyu izlem gerektiren** bir durum olduğunu ortaya koymaktadır.

1.4 Klinik ve Toplumsal Önemi

Konjenital kalp hastalıkları, bireyin yaşamının erken dönemlerinden itibaren **büyüme, gelişme ve fizyolojik adaptasyon süreçlerini** etkileyebilen kompleks bir patoloji grubudur. Yenidoğan ve infant döneminde ortaya çıkan ağır klinik tablolar, erken morbidite ve mortalite riskini artırırken; daha hafif formlar, çocukluk veya erişkin dönemde efor kapasitesinde azalma, aritmi eğilimi ve kardiyopulmoner adaptasyon bozuklukları ile kendini gösterebilir.

Toplumsal açıdan değerlendirildiğinde KKH, sağlık sistemleri üzerinde **uzun süreli ve çok yönlü bir yük** oluşturmaktadır. Bu hastalıkların tanısı, izlenmesi ve komplikasyonlarının yönetimi; multidisipliner yaklaşım, ileri tanı yöntemleri ve uzun dönem takip gereksinimi doğurmaktadır. Bunun yanı sıra, konjenital kalp hastalığı olan bireylerin eğitim, sosyal yaşam ve psikososyal uyum süreçleri de özel değerlendirme gerektiren alanlar arasında yer almaktadır.

Günümüzde artan sağkalım oranları sayesinde, konjenital kalp hastalıkları artık yalnızca çocukluk çağının bir problemi olarak değil, **erişkinlik dönemine taşınan kronik bir durum** olarak ele alınmaktadır. Bu bağlamda KKH'nin iyi anlaşılması; erken tanı, doğru sınıflandırma ve uzun dönem sonuçların öngörülmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

2. KARDİYAK EMBRİYOLOJİ VE GELİŞİMSEL TEMELLER

2.1 Normal Kardiyak Embriyogenez

İnsan kalbinin embriyolojik gelişimi, fertilizasyondan sonraki **3. haftada** başlamakta ve gebeliğin erken dönemlerinde son derece karmaşık, çok aşamalı bir süreç olarak ilerlemektedir. Kardiyak embriyogenez, yalnızca kalbin morfolojik oluşumunu değil; aynı zamanda **doğru boşluk organizasyonu, kapak gelişimi ve büyük damar bağlantılarının** koordineli biçimde düzenlenmesini içerir. Bu süreçte meydana gelen küçük sapmalar dahi konjenital kalp hastalıklarının temelini oluşturabilmektedir.

Kardiyak progenitör hücreler, mezoderm kökenli **kardiojenik alan** içerisinde farklılaşarak ilkel kalp tüpünü oluşturur. Bu yapı, başlangıçta

düz bir tüp şeklindeyken, kısa sürede **rightward looping (sağa doğru kıvrılma)** sürecine girer. Looping, kalbin sağ-sol asimetrisinin belirlenmesinde kritik bir basamaktır ve atriyal ile ventriküler odacıkların uzaysal yerleşimini belirler.

Kalp tüpünün segmentasyonu sonrasında, atriyumlar, ventriküller ve çıkım yolları fonksiyonel olarak ayrışmaya başlar. Bu aşamada gelişim, yalnızca hücresel proliferasyonla değil; **hücre migrasyonu, apoptoz ve hücreler arası sinyalleşme** mekanizmalarıyla yönlendirilir. Embriyolojik sürecin bu hassas doğası, konjenital anomalilere olan yatkınlığı açıklayan temel faktörlerden biridir.

2.2 Septasyon Süreci ve Odacıkların Oluşumu

Kalbin dört odacıklı yapıya kavuşması, embriyogenezin en kritik aşamalarından biri olan **septasyon süreci** ile gerçekleşir. Atriyal ve ventriküler septasyon, zamansal olarak örtüşen ancak mekanik ve moleküler olarak farklı düzeneklerle kontrol edilen süreçlerdir.

Atriyal septasyon, **septum primum** ve **septum secundum** oluşumu ile gerçekleşir. Bu yapıların kontrollü gelişimi, fetal dolaşımında fizyolojik bir şant olan foramen ovale'nin oluşmasına olanak tanır. Bu fizyolojik açıklık, doğum sonrası dönemde fonksiyonel olarak kapanmak üzere tasarlanmıştır. Septasyon sürecindeki gecikme ya da defektler, atriyal septal defektlerin embriyolojik temelini oluşturur.

Ventriküler septasyon ise kaslı ve membranöz olmak üzere iki ana bileşenden oluşur. Özellikle **membranöz septum**, konotrunkal yapıların gelişimi ile yakından ilişkilidir ve bu bölgedeki gelişimsel bozukluklar ventriküler septal defektlerin en sık görülen tiplerini açıklar.

2.3 Konotrunkal Gelişim ve Büyük Damarların Oluşumu

Kalbin çıkım yolları ve büyük arterlerin gelişimi, embriyogenezin ileri aşamalarında gerçekleşen **konotrunkal segmentasyon** süreci ile sağlanır. Truncus arteriosus'un aort ve pulmoner artere ayrılması, **nöral krest hücrelerinin** migrasyonu ve diferansiyasyonu ile doğrudan ilişkilidir.

Nöral krest hücrelerinin bu süreçteki rolü, yalnızca anatomik bölünmeyle sınırlı olmayıp, aynı zamanda büyük damarların spiral konfigürasyonunu da belirler. Bu hücrelerin migrasyonundaki bozukluklar; Fallot tetralojisi, büyük arterlerin transpozisyonu ve truncus arteriosus gibi ciddi konjenital kalp hastalıklarının embriyolojik temelini oluşturur.

Konotrunkal gelişim süreci, genetik regülasyon açısından da oldukça karmaşıktır. Bu aşamada görev alan sinyal yollarının doğru çalışması, kalp ve büyük damarların **doğru bağlantısal organizasyonu** için zorunludur.

2.4 Moleküler ve Genetik Düzenleyiciler

Kardiyak embriyogenez, çok sayıda genetik ve moleküler düzenleyicinin koordineli etkileşimi ile kontrol edilir. **NKX2.5, GATA4 ve TBX5** gibi kardiyak transkripsiyon faktörleri, kalp hücrelerinin farklılaşması ve yapısal organizasyonu için kritik öneme sahiptir.

Bu transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonundaki değişiklikler, yalnızca izole kalp anomalileriyle değil; aynı zamanda sendromik konjenital kalp hastalıklarıyla da ilişkilidir. Özellikle TBX5 mutasyonları ile Holt–Oram sendromu arasındaki ilişki, kardiyak gelişim ile genetik regülasyon arasındaki güçlü bağı ortaya koymaktadır.

Bunun yanı sıra **Notch, Wnt ve FGF** sinyal yolları; hücre proliferasyonu, yönlendirilmiş hücre göçü ve doku sınırlarının belirlenmesinde rol oynar. Bu yollardaki bozukluklar, embriyolojik sürecin erken aşamalarında ortaya çıkarak kompleks konjenital kalp anomalilerine zemin hazırlar.

2.5 Gelişimsel Bozuklukların Patofizyolojik Temeli

Embriyolojik süreçte meydana gelen gelişimsel bozukluklar, doğum sonrası dönemde ortaya çıkan klinik tablonun **patofizyolojik temelini** oluşturur. Ancak bu bozuklukların klinik yansıması, yalnızca anatomik defektin varlığına değil; fetüsün ve yenidoğanın **hemodinamik adaptasyon kapasitesine** de bağlıdır.

Bazı konjenital kalp hastalıkları intrauterin dönemde minimal etki gösterirken, doğum sonrası dolaşımın yeniden düzenlenmesiyle birlikte belirgin hale gelir. Bu durum, embriyolojik anomalilerin **dinamik bir fizyopatolojik süreç** olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, kardiyak embriyoloji ve gelişimsel temellerin ayrıntılı biçimde anlaşılması; konjenital kalp hastalıklarının sınıflandırılması, doğal seyirlerinin yorumlanması ve klinik sonuçlarının öngörülmesi açısından vazgeçilmez bir bilgi alanıdır.

3. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Konjenital kalp hastalıklarının etiyolojisi, çoğu olguda **multifaktöriyel** bir yapı sergiler ve genetik yakınlık ile çevresel etkilerin karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Embriyolojik gelişimin erken dönemlerinde etkili olan bu faktörler, kalp ve büyük damarların morfogenezinde belirleyici rol oynar. Günümüzde olguların önemli bir kısmında tek bir nedene işaret etmek mümkün olmayıp, **genetik–çevresel etkileşim modeli** en kabul gören yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

3.1 Genetik Faktörler

Genetik faktörler, konjenital kalp hastalıklarının patogenezinde merkezi bir role sahiptir. Hem **tek gen mutasyonları** hem de **poligenik yakınlık**, kardiyak embriyogenez sırasında kritik düzenleyici basamakların bozulmasına yol açabilir. Özellikle kalp gelişiminde görev alan transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar, izole veya sendromik KKH tablolarıyla ilişkilendirilmiştir.

NKX2.5, GATA4 ve TBX5 genleri; kardiyak hücre farklılaşması, septasyon ve iletim sistemi gelişimi açısından kritik öneme sahiptir. Bu

genlerdeki patojenik varyantlar, atriyal ve ventriküler septal defektler başta olmak üzere çeşitli konjenital kalp anomalileriyle ilişkilidir. Ayrıca bu mutasyonlar, kalp anomalilerine eşlik eden iletim bozukluklarının embriyolojik temelini de açıklamaktadır.

Ailesel olguların varlığı, konjenital kalp hastalıklarında **kalıtsal yatkınlığın** önemini desteklemektedir. Birinci derece akrabalarda KKH öyküsü bulunması, popülasyon geneline kıyasla anlamlı derecede artmış risk ile ilişkilidir.

3.2 Kromozomal Anomaliler ve Sendromik İlişkiler

Konjenital kalp hastalıkları, birçok kromozomal bozukluğun temel klinik bileşenlerinden biridir. Özellikle **sayısal kromozom anomalileri**, KKH ile güçlü bir ilişki göstermektedir. Trizomi 21 (Down sendromu) olgularında atriyoventriküler septal defektlerin yüksek sıklıkta görülmesi, kromozomal dengesizliklerin kardiyak gelişim üzerindeki etkisini açık biçimde ortaya koymaktadır.

Bunun yanı sıra **mikrodelesyon sendromları**, konotrunkal anomalilerle yakından ilişkilidir. 22q11 delesyonu (DiGeorge sendromu), nöral krest hücre migrasyonunun bozulmasına bağlı olarak Fallot tetralojisi ve büyük damar anomalileriyle sık birliktelik gösterir.

Sendromik KKH olgularında kalp anomalileri, genellikle sistemik bulgularla birlikte değerlendirilir ve bu durum, embriyolojik gelişimin çoklu organ sistemlerini kapsayan doğasını yansıtır.

3.3 Maternal ve Çevresel Risk Faktörleri

Maternal sağlık durumu ve gebelik sürecinde maruz kalınan çevresel faktörler, konjenital kalp hastalıklarının gelişiminde önemli rol oynar. **Maternal diyabet**, KKH riskini artıran en iyi tanımlanmış faktörlerden biridir. Hipergliseminin embriyogenez sırasında yarattığı metabolik stres, kardiyak morfogenezde bozulmalara neden olabilmektedir.

Enfeksiyöz etkenler, özellikle gebeliğin erken döneminde maruz kalındığında, kardiyak gelişimi olumsuz etkileyebilir. Rubella

enfeksiyonu ile patent duktus arteriozus ve pulmoner arter anomalileri arasındaki ilişki, klasik örneklerden biridir.

Ayrıca alkol, bazı antiepileptik ilaçlar ve retinoik asit türevleri gibi **teratojenik ajanlar**, kalp gelişimini doğrudan etkileyebilen çevresel risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bu ajanlar, embriyolojik gelişimin kritik zaman pencerelerinde etkili olduklarında kalıcı yapısal anomalilere yol açabilmektedir.

3.4 Epigenetik Mekanizmalar

Son yıllarda yapılan çalışmalar, konjenital kalp hastalıklarının etiolojisinde **epigenetik düzenleyicilerin** önemine dikkat çekmektedir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar; gen ekspresyonunu değiştirmeden kardiyak gelişim süreçlerini etkileyebilmektedir.

Epigenetik değişiklikler, genetik yatkınlık ile çevresel maruziyetler arasında bir **köprü mekanizma** oluşturarak, neden bazı bireylerde belirli risk faktörlerine rağmen KKH gelişmezken, bazılarında geliştiğini açıklamaya katkı sağlamaktadır. Bu bakış açısı, konjenital kalp hastalıklarının yalnızca genetik veya çevresel nedenlerle değil, bu iki alanın etkileşimiyle şekillendiğini göstermektedir.

3.5 Etiyolojik Faktörlerin Klinik ve Gelişimsel Yansımaları

Etiyolojik faktörlerin çeşitliliği, konjenital kalp hastalıklarının klinik heterojenliğini açıklayan temel unsurlardan biridir. Aynı embriyolojik süreçte etkili olan farklı risk faktörleri, benzer anatomik sonuçlara yol açabilirken; tek bir genetik bozukluk, farklı bireylerde değişken fenotiplerle ortaya çıkabilmektedir.

Bu durum, konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesinde **nedensel tekil yaklaşımlar yerine çok boyutlu bir perspektifin** benimsenmesini

zorunlu kılmaktadır. Etiyoloji ve risk faktörlerinin anlaşılması, hastalıkların doğal seyri ve uzun dönem sonuçlarının yorumlanması açısından temel bir bilgi zemini sunmaktadır.

4. SINIFLANDIRMA SİSTEMLERİ

Konjenital kalp hastalıkları, anatomik çeşitlilikleri, hemodinamik etkileri ve klinik yansımaları nedeniyle **tek bir sınıflandırma sistemiyle tam olarak tanımlanması güç** olan heterojen bir hastalık grubudur. Bu nedenle literatürde farklı bakış açılarını temel alan çok sayıda sınıflandırma yaklaşımı geliştirilmiştir. Sınıflandırma sistemleri; hastalıkların **embriyolojik kökeninin anlaşılması, klinik tabloların yorumlanması, doğal seyirlerinin öngörülmesi ve akademik standartların oluşturulması** açısından önemli bir işlev görmektedir.

Bu bölümde konjenital kalp hastalıkları; **anatomik, hemodinamik, klinik sunum ve siyanoz varlığı** temelinde ele alınan başlıca sınıflandırma sistemleri çerçevesinde incelenmiştir.

4.1 Anatomik Temelli Sınıflandırma

Anatomik sınıflandırma, konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesinde en eski ve en yaygın kullanılan yaklaşımlardan biridir. Bu sistem, kalp ve büyük damar yapılarında bulunan **morfolojik bozuklukları** temel alır ve hastalıkları etkilenen anatomik bölgeye göre gruplandırır.

Bu yaklaşıma göre konjenital kalp hastalıkları başlıca şu gruplar altında incelenir:

- **Septal anomaliler** (atriyal, ventriküler ve atriyoventriküler septum defektleri)
- **Kapak anomalileri**
- **Büyük damar anomalileri**
- **Kompleks kardiyak malformasyonlar**

Anatomik sınıflandırma, özellikle **patoloji ve embriyoloji temelli değerlendirmelerde** güçlü bir zemin sunmakla birlikte, hemodinamik sonuçları tek başına yeterince yansıtamayabilir. Bu nedenle klinik pratikte sıklıkla diğer sınıflandırma sistemleriyle birlikte kullanılır.

4.2 Hemodinamik Temelli Sınıflandırma

Hemodinamik sınıflandırma, konjenital kalp hastalıklarını **kan akımının yönü ve dolaşım üzerindeki etkileri** temelinde değerlendirir. Bu yaklaşım, hastalıkların fizyopatolojik sonuçlarını anlamada önemli avantajlar sunar.

Bu sistemde hastalıklar genel olarak şu gruplara ayrılır:

- **Sol-sağ şanlı lezyonlar**
- **Sağ-sol şanlı lezyonlar**
- **Obstrüktif lezyonlar**
- **Miks hemodinami gösteren anomaliler**

Hemodinamik sınıflandırma, özellikle doğum sonrası dolaşım adaptasyonu sürecinde ortaya çıkan klinik bulguların yorumlanmasında kritik öneme sahiptir. Aynı anatomik defektin, farklı hemodinamik koşullar altında değişken klinik tablolar oluşturabilmesi, bu sınıflandırmanın önemini ortaya koymaktadır.

4.3 Siyanoz Varlığına Göre Sınıflandırma

Siyanoz varlığına dayalı sınıflandırma, konjenital kalp hastalıklarının **klinik olarak en pratik ve hızlı** ayrımını sağlayan yaklaşımlardan biridir. Bu sistem, arteriyel dolaşıma oksijenden fakir kanın karışıp karışmadığını esas alır.

Bu bağlamda hastalıklar iki ana grupta incelenir:

Siyanoz yapmayan konjenital kalp hastalıkları

- **Siyanoz yapan konjenital kalp hastalıkları**

Siyanozun varlığı, hastalığın **embriyolojik kökeni kadar**, doğum sonrası hemodinamik adaptasyonla da yakından ilişkilidir. Bu nedenle siyanoz temelli sınıflandırma, özellikle yenidoğan ve erken çocukluk döneminde klinik değerlendirmede önemli bir rehber niteliği taşır.

4.4 Klinik Sunuma Göre Sınıflandırma

Klinik sunuma dayalı sınıflandırma, konjenital kalp hastalıklarını **belirti ve bulguların ortaya çıkış zamanı ve şiddeti** temelinde ele alır. Bu yaklaşım, hastalıkların doğal seyri hakkında önemli ipuçları sunar.

Bu sınıflandırmada hastalıklar genellikle:

- **Yenidoğan döneminde belirti verenler**
- **Çocukluk çaığında ortaya çıkanlar**
- **Erişkin döneme kadar sessiz seyredenler**

şeklinde gruplandırılır. Klinik sunum, yalnızca anatomik defektin büyüklüğüne değil; fetal ve postnatal dönemdeki **kompansatuvar mekanizmalara** da bağlıdır. Bu durum, klinik sınıflandırmanın dinamik bir yapı taşıdığını göstermektedir.

4.5 Sınıflandırma Sistemlerinin Sınırlılıkları ve Bütüncül Yaklaşım

Mevcut sınıflandırma sistemlerinin her biri, konjenital kalp hastalıklarının belirli yönlerini aydınlatmakta başarılı olmakla birlikte, **tek başına yeterli değildir**. Anatomik sınıflandırma morfolojik ayrıntıları öne çıkarırken, hemodinamik ve klinik sınıflandırmalar fonksiyonel sonuçları daha iyi yansıtır.

Bu nedenle modern yaklaşımlarda konjenital kalp hastalıkları; **embriyolojik köken, anatomik yapı, hemodinamik etki ve klinik sunumun birlikte değerlendirildiği** bütüncül bir perspektifle ele

alınmaktadır. Bu yaklaşım, hastalıkların doğal seyirlerinin anlaşılması ve uzun dönem sonuçlarının öngörülmesi açısından daha kapsamlı bir çerçeve sunmaktadır.

5. SİYANOZ YAPMAYAN KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI

Siyanoz yapmayan konjenital kalp hastalıkları, sistemik dolaşıma oksijenden fakir kanın doğrudan karışmadığı; klinik tablonun esas olarak **sol-sağ şantlar** veya **obstrüktif akım bozuklukları** sonucu geliştiği hastalık grubunu oluşturur. Bu anomalilerde arteriyel oksijen saturasyonu genellikle normal sınırlarda seyreder ve klinik belirtiler çoğunlukla **hacim yükü, basınç artışı ve kronik hemodinamik adaptasyonlar** ile ilişkilidir.

Bu grup hastalıklar, konjenital kalp hastalıklarının önemli bir bölümünü oluşturur ve bazı olgular uzun süre asemptomatik seyredebilir. Ancak zaman içinde gelişen fizyopatolojik değişiklikler, klinik tabloyu belirgin hale getirebilir.

5.1 Atriyal Septal Defekt (ASD)

Anatomik Özellikler

Atriyal septal defekt, sağ ve sol atriyum arasında patolojik bir açıklığın bulunması ile karakterizedir. Embriyolojik kökenine göre farklı alt tipleri tanımlanmıştır. En sık görülen form **ostium secundum** tipi olup, bunu ostium primum ve sinus venosus defektleri izler.

Patofizyoloji

ASD’de basınç farkı nedeniyle kan akımı genellikle **soldan sağa** doğru gerçekleşir. Bu durum sağ atriyum ve sağ ventrikülde hacim yüküne yol açar. Pulmoner dolaşıma artmış kan akımı, uzun dönemde pulmoner vasküler yapılarda yapısal değişikliklere neden olabilir.

Klinik Bulgular

Çocukluk çağında çoğu olgu asemptomatik olabilir. İleri yaşlarda efor dispnesi, çabuk yorulma ve atriyal aritmiler ön plana çıkabilir. Fizik muayenede sabit çiftleşmiş ikinci kalp sesi tipik bir bulgudur.

Doğal Seyir

Küçük defektler spontan kapanma eğilimi gösterebilirken, geniş defektler uzun dönemde sağ kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon gelişimine zemin hazırlayabilir.

5.2 Ventriküler Septal Defekt (VSD)

Anatomik Özellikler

Ventriküler septal defekt, ventriküller arası septumda açıklık bulunması ile karakterizedir. **Membranöz tip**, en sık rastlanan formdur. Kaslı ve subarteriyel tipler daha nadir görülür.

Patofizyoloji

VSD’de sol ventrikül basıncının yüksek olması nedeniyle kan akımı soldan sağa yönelir. Bu durum pulmoner kan akımının artmasına ve sol kalp boşluklarında hacim yüküne neden olur. Defektin büyüklüğü, hemodinamik etkilerin şiddetini belirleyen temel faktördür.

Klinik Bulgular

Küçük defektlerde belirgin semptom olmayabilirken, büyük defektlerde büyüme geriliği, sık solunum yolu enfeksiyonları ve efor intoleransı görülebilir. Holosistolik üfürüm karakteristik bir muayene bulgusudur.

Doğal Seyir

Kaslı VSD’ler özellikle erken çocukluk döneminde spontan kapanma gösterebilir. Büyük defektler ise zamanla pulmoner vasküler direnç artışına yol açabilir.

5.3 Patent Duktus Arteriozus (PDA)

Anatomik Özellikler

Patent duktus arteriozus, fetal dönemde aort ile pulmoner arter arasında bulunan duktus arteriozusun doğum sonrası dönemde açık kalması durumudur. Normalde bu yapı, doğumdan sonra fonksiyonel ve anatomik olarak kapanır.

Patofizyoloji

Aort basıncının pulmoner arter basıncından yüksek olması nedeniyle kan akımı **aortadan pulmoner artere** doğru gerçekleşir. Bu durum pulmoner dolaşımda hacim artışı ve sol kalp yüklenmesine neden olur.

Klinik Bulgular

Klinik tablo, duktusun çapına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Sürekli (makine sesi tarzında) üfürüm, tipik fizik muayene bulgusudur. Küçük PDA'lar asemptomatik olabilir.

Doğal Seyir

Prematürelerde daha sık görülen PDA, bazı olgularda zamanla kapanabilir. Açık kalan büyük duktuslar uzun dönemde pulmoner dolaşımda kalıcı değişikliklere yol açabilir.

5.4 Atrioventriküler Septal Defekt (AVSD)

Anatomik Özellikler

Atrioventriküler septal defekt, atriyal ve ventriküler septumun birlikte etkilendiği, atrioventriküler kapak yapılarının da dahil olduğu kompleks bir anomalidir. **Parsiyel ve komplet** formları tanımlanmıştır.

Patofizyoloji

AVSD'de birden fazla düzeyde sol-sağ şant bulunur. Bu durum hem sağ hem sol kalp boşluklarında belirgin hacim yüküne neden olur. Hemodinamik bozukluğun derecesi, defektin tipine ve genişliğine bağlıdır.

Klinik Bulgular

Erken dönemde ortaya çıkan semptomlar arasında hızlı soluma, beslenme güçlüğü ve büyüme geriliği yer alır. Fizik muayenede üfürümler genellikle karmaşık yapıdadır.

Doğal Seyir

AVSD, özellikle sendromik olgularla birliktelik gösterebilir. Doğal seyri, izole septal defektlere kıyasla daha ağırdır ve erken dönemde belirgin hemodinamik etkiler oluşturabilir.

5.5 Siyanoz Yapmayan KKH'lerin Genel Değerlendirmesi

Siyanoz yapmayan konjenital kalp hastalıkları, başlangıçta daha **iyi tolere edilebilir** görünmekle birlikte, uzun dönemde gelişen hemodinamik adaptasyonlar nedeniyle ciddi klinik sonuçlara yol açabilir. Bu hastalıkların anlaşılmasında, **anatomik defektin büyüklüğü, şant yönü ve pulmoner dolaşım üzerindeki etkiler** belirleyici unsurlar olarak öne çıkmaktadır.

6. SİYANOZ YAPAN KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI

Siyanoz yapan konjenital kalp hastalıkları, sistemik dolaşıma **oksijenden fakir venöz kanın doğrudan veya dolaylı olarak karışması** sonucu arteriyel oksijen saturasyonunun azalmasıyla karakterizedir. Bu hastalıklarda temel patofizyolojik mekanizma; **sağ-sol şant, pulmoner kan akımının azalması** ya da **büyük damar bağlantılarındaki anomaliler**dir. Siyanozun derecesi; anatomik bozukluğun tipi, doğum

sonrası dolaşım adaptasyonu ve pulmoner vasküler direnç gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Bu grup hastalıklar genellikle yaşamın erken dönemlerinde belirti verir ve klinik tabloları, siyanozun şiddeti ile doğrudan ilişkilidir.

6.1 Fallot Tetralojisi

Anatomik Özellikler

Fallot tetralojisi;

1. Ventriküler septal defekt,
2. Pulmoner çıkım yolu darlığı,
3. Aortanın dekstrapozisyonu,
4. Sağ ventrikül hipertrofisi
ile karakterize kompleks bir konjenital kalp hastalığıdır.
Embriyolojik olarak konotrunkal gelişim bozukluğu temelinde ortaya çıkar.

Patofizyoloji

Pulmoner çıkım yolu obstrüksiyonu, sağ ventrikül basıncını artırarak kanın ventriküler septal defekt üzerinden **sağdan sola** geçmesine neden olur. Bu durum sistemik dolaşıma oksijensiz kan karışmasına ve siyanoza yol açar.

Klinik Bulgular

Siyanozun derecesi pulmoner darlığın şiddetiyle ilişkilidir. Efor sırasında artan siyanoz ve hipoksik ataklar tipik klinik özelliklerdir. Fizik muayenede ejeksiyon tipi sistolik üfürüm duyulabilir.

Doğal Seyir

Doğal seyir oldukça değişkendir. Pulmoner obstrüksiyonun derecesi, semptomların ortaya çıkış zamanını ve şiddetini belirleyen ana faktördür.

6.2 Büyük Arterlerin Transpozisyonu (TGA)

Anatomik Özellikler

Büyük arterlerin transpozisyonunda aorta sağ ventrikülden, pulmoner arter ise sol ventrikülden çıkar. Bu durum **sistemik ve pulmoner dolaşımın paralel hale gelmesine** yol açar.

Patofizyoloji

Pulmoner ve sistemik dolaşımlar arasında yeterli karışım olmadığı takdirde ciddi hipoksemi gelişir. Karışım, genellikle atriyal veya ventriküler düzeydeki bağlantılar aracılığıyla sağlanır.

Klinik Bulgular

Doğumdan kısa süre sonra belirgin siyanoz ortaya çıkar. Arteriyel oksijen saturasyonu düşüktür ve siyanoz genellikle ilerleyicidir.

Doğal Seyir

Dolaşımlar arası karışımın derecesi, yaşamla bağdaşabilirliği belirleyen temel faktördür. Yetersiz karışım, erken dönemde ağır klinik tabloya yol açar.

6.3 Triküspit Atrezisi

Anatomik Özellikler

Triküspit atrezisi, sağ atriyum ile sağ ventrikül arasında anatomik bağlantının bulunmadığı nadir bir konjenital kalp hastalığıdır. Sağ ventrikül genellikle hipoplastiktir.

Patofizyoloji

Venöz kan sağ atriyumdan sol atriyuma geçmek zorunda kalır ve sistemik dolaşıma karışır. Pulmoner dolaşım, eşlik eden bağlantılara bağımlıdır.

Klinik Bulgular

Doğumdan itibaren belirgin siyanoz mevcuttur. Efor kapasitesi düşüktür ve siyanoz genellikle kalıcıdır.

Doğal Seyir

Pulmoner kan akımının miktarı, hastalığın doğal seyrini belirleyen ana faktördür. Yetersiz pulmoner akım, ağır hipoksemiye yol açar.

6.4 Total Anormal Pulmoner Venöz Dönüş (TAPVD)

Anatomik Özellikler

TAPVD’de pulmoner venlerin tamamı sol atriyum yerine sistemik venöz dolaşıma açılır. Bu nedenle sol atriyuma oksijenlenmiş kanın doğrudan dönüşü mümkün değildir.

Patofizyoloji

Pulmoner venöz kan, sistemik venöz kanla karışarak sağ atriyuma ulaşır. Sistemik dolaşıma giden kanın oksijen içeriği düşüktür ve siyanoz gelişir.

Klinik Bulgular

Siyanoz, taşipne ve beslenme güçlüğü sık görülür. Klinik tablo, pulmoner venöz dönüş yolunda obstrüksiyon olup olmamasına bağlıdır.

Doğal Seyir

Obstrüktif formlarda klinik tablo ağırdır ve erken dönemde belirgin hipoksemi gelişir.

6.5 Pulmoner Atrezi

Anatomik Özellikler

Pulmoner atrezide pulmoner kapak açıklığı bulunmaz. Sağ ventrikülden pulmoner artere doğrudan kan akışı mümkün değildir.

Patofizyoloji

Pulmoner dolaşım, alternatif yollar aracılığıyla sağlanır. Sistemik dolaşıma oksijenlenmemiş kan karışımı kaçınılmazdır.

Klinik Bulgular

Doğumdan itibaren ağır siyanoz mevcuttur. Arteriyel oksijen saturasyonu belirgin şekilde düşüktür.

Doğal Seyir

Pulmoner kan akımını sağlayan alternatif bağlantıların varlığı ve yeterliliği, yaşam süresi ve klinik tablo üzerinde belirleyicidir.

6.6 Siyanoz Yapan KKH'lerin Genel Değerlendirmesi

Siyanoz yapan konjenital kalp hastalıkları, doğum sonrası dolaşımın yeniden düzenlenmesiyle birlikte **hızlı ve belirgin klinik bulgular** oluşturan, kompleks ve yüksek riskli anomaliler grubunu temsil eder. Bu hastalıkların değerlendirilmesinde **anatomik yapı, şant yönü, pulmoner kan akımı ve dolaşımlar arası ilişki** temel belirleyiciler olarak öne çıkar.

7. OBSTRÜKTİF VE AKIM KISITLAYICI LEZYONLAR

Obstrüktif ve akım kısıtlayıcı konjenital kalp hastalıkları, kalp boşlukları veya büyük damarlar düzeyinde **kan akımının mekanik olarak engellenmesi** ile karakterizedir. Bu gruptaki anomalilerde temel problem, sistemik veya pulmoner dolaşıma yönelik **basınç yükünün artması** ve

buna bağlı olarak gelişen **kompansatuvar miyokardiyal adaptasyonlardır**. Klinik tablo; obstrüksiyonun yeri, derecesi ve doğum sonrası dolaşım adaptasyonu ile yakından ilişkilidir.

Bu hastalıklar, siyanoz yapmayan konjenital kalp hastalıklarıyla birlikte değerlendirilebilmekle birlikte, **hemodinamik etkileri ve uzun dönem sonuçları** açısından ayrı bir klinik ve patofizyolojik grubu temsil eder.

7.1 Aort Koarktasyonu

Anatomik Özellikler

Aort koarktasyonu, genellikle **duktus arteriozusun distalinde** yerleşen, aortanın segmental daralması ile karakterizedir. Daralma derecesi ve uzunluğu değişkenlik gösterebilir. En sık izlenen form, juxtaduktal koarktasyondur.

Patofizyoloji

Daralma segmentinin proksimalinde sistemik arteriyel basınç artarken, distalinde basınç düşer. Bu durum üst ekstremitelerde hipertansiyon, alt ekstremitelerde ise hipoperfüzyona yol açar. Sol ventrikül, artmış afterload nedeniyle konsantrik hipertrofi geliştirir.

Klinik Bulgular

Üst ve alt ekstremiteler arasında nabız ve tansiyon farkı tipiktir. Fizik muayenede femoral nabızların zayıf veya gecikmiş olması dikkat çekicidir. Yenidoğan döneminde ağır formlar erken dönemde belirti verebilir.

Doğal Seyir

Obstrüksiyonun derecesine bağlı olarak klinik seyir değişkenlik gösterir. Uzun dönemde sol ventrikül yüklenmesi ve sistemik dolaşımda adaptasyon bozuklukları gelişebilir.

7.2 Pulmoner Stenoz

Anatomik Özellikler

Pulmoner stenoz, pulmoner kapak seviyesinde veya infundibular bölgede gelişen daralma ile karakterizedir. Kapak yaprakçıklarının kalınlaşması ve hareket kısıtlılığı sık rastlanan morfolojik bulgulardır.

Patofizyoloji

Pulmoner çıkım yolundaki obstrüksiyon, sağ ventrikülde basınç artışına neden olur. Sağ ventrikül hipertrofisi, artmış basınç yüküne yanıt olarak gelişir. Pulmoner kan akımının azalması hafif siyanoz ile ilişkili olabilir.

Klinik Bulgular

Hafif olgular asemptomatik seyredebilir. Orta ve ileri derecede stenozda efor dispnesi ve çabuk yorulma görülebilir. Fizik muayenede ejeksiyon tipi sistolik üfürüm karakteristiktir.

Doğal Seyir

Hafif pulmoner stenoz uzun süre stabil kalabilirken, ileri dereceli olgularda sağ ventrikül yüklenmesi zamanla belirginleşir.

7.3 Aort Stenozu

Anatomik Özellikler

Aort stenozu, kapak seviyesinde (valvüler), kapak altı (subvalvüler) veya kapak üstü (supravalvüler) düzeyde ortaya çıkabilir. Konjenital aort stenozunun en sık nedeni **biküspit aort kapağıdır**.

Patofizyoloji

Sol ventrikül çıkım yolundaki obstrüksiyon, sol ventrikül basıncını artırarak konsantrik hipertrofiye yol açar. Artmış basınç yükü, miyokardiyal oksijen gereksinimini yükseltir.

Klinik Bulgular

Efor sırasında baş dönmesi, göğüs ağrısı ve senkop görülebilir. Fizik muayenede sistolik ejeksiyon üfürümü ve zayıf periferik nabızlar dikkat çekicidir.

Doğal Seyir

Aort stenozunun ilerleme hızı değişkendir. Uzun dönemde sol ventrikül fonksiyon bozukluğu gelişebilir.

7.4 Hipoplastik Sol Kalp Sendromu (HSKS)

Anatomik Özellikler

Hipoplastik sol kalp sendromu; sol ventrikül, mitral kapak, aort kapak ve asendan aortanın gelişiminin ciddi şekilde yetersiz olduğu kompleks bir anomalidir. Sol kalp yapıları sistemik dolaşımı destekleyemez durumdadır.

Patofizyoloji

Sistemik dolaşım, sağ ventrikül kaynaklı akıma bağımlı hale gelir. Oksijenlenmiş ve oksijenlenmemiş kanın karışımı kaçınılmazdır ve sistemik perfüzyon sınırlıdır.

Klinik Bulgular

Yenidoğan döneminde ciddi dolaşım bozukluğu ve hızlı klinik kötüleşme görülebilir. Siyanoz ve düşük kardiyak debi bulguları ön plandadır.

Doğal Seyir

HSKS, konjenital kalp hastalıkları içinde en ağır doğal seyirlerden birine sahiptir. Dolaşım adaptasyonu son derece sınırlıdır ve erken dönemde belirgin fizyopatolojik bozukluklar ortaya çıkar.

7.5 Obstrüktif Lezyonların Genel Değerlendirmesi

Obstrüktif ve akım kısıtlayıcı lezyonlar, başlangıçta sınırlı semptomlarla seyredilebilmekle birlikte, zaman içinde **basınç yüküne bağlı ventriküler yeniden şekillenme** ve **dolaşım adaptasyon bozuklukları** ile klinik olarak belirgin hale gelir. Bu hastalıkların değerlendirilmesinde **obstrüksiyonun lokalizasyonu, şiddeti** ve **ventriküler yanıt** temel belirleyiciler olarak öne çıkmaktadır.

8. KOMPLEKS VE NADİR KONJENİTAL KALP ANOMALİLERİ

Kompleks ve nadir konjenital kalp anomalileri, birden fazla kardiyak yapıyı aynı anda etkileyen, embriyolojik olarak **çok aşamalı gelişim bozuklukları** sonucu ortaya çıkan ve klinik açıdan yüksek heterojenite gösteren anomalilerden oluşur. Bu gruptaki hastalıklar, klasik sınıflandırma sistemleri içinde tek bir başlık altında değerlendirilmekte zorlanır ve genellikle **karmaşık hemodinamik düzenekler** içerir.

Bu anomalilerin anlaşılmasında; embriyolojik köken, ventriküler morfoloji ve dolaşımlar arası ilişkilerin bütüncül olarak değerlendirilmesi büyük önem taşır.

8.1 Çift Çıkışlı Sağ Ventrikül (Double Outlet Right Ventricle, DORV)

Anatomik Özellikler

Çift çıkışlı sağ ventrikül, hem aortanın hem de pulmoner arterin anatomik olarak **sağ ventrikülden çıkması** ile karakterizedir. Bu anomalide ventriküler septal defekt (VSD) hemen her zaman eşlik eder ve büyük damarların VSD'ye göre konumu, anatomik varyantları belirler.

Patofizyoloji

Sistemik ve pulmoner dolaşıma yönelen kan akımı, büyük ölçüde VSD'nin yerleşimine ve eşlik eden obstrüktif lezyonlara bağlıdır. Bu

durum, olgular arasında belirgin **hemodinamik çeşitlilik** oluşmasına neden olur.

Klinik Bulgular

Klinik tablo, pulmoner kan akımının miktarına göre değişkenlik gösterir. Siyanoz, kalp yetmezliği bulguları veya her ikisi birlikte görülebilir. Fizik muayene bulguları karmaşık üfürüm paternleri ile karakterizedir.

Doğal Seyir

Doğal seyir, anatomik varyanta bağlı olarak geniş bir spektrumda seyredir. Bazı olgular erken dönemde belirgin klinik bulgular gösterirken, bazıları daha geç döneme kadar tolere edilebilir.

8.2 Tek Ventrikül Fizyolojisi

Anatomik Özellikler

Tek ventrikül fizyolojisi, fonksiyonel olarak **yalnızca bir ventrikülün** sistemik ve pulmoner dolaşımı birlikte desteklediği heterojen bir anomaliler grubunu ifade eder. Bu tablo, anatomik olarak iki ventrikülün bulunmasına rağmen yalnızca birinin etkin çalışması şeklinde de ortaya çıkabilir.

Patofizyoloji

Tek ventrikül fizyolojisinde oksijenlenmiş ve oksijenlenmemiş kanın karışımı kaçınılmazdır. Bu durum, arteriyel oksijen satürasyonunun düşmesine ve kronik hacim yüküne neden olur. Ventrikül, hem sistemik hem pulmoner dolaşımı desteklemek zorunda kaldığı için erken dönemde adaptasyon sınırlarına ulaşabilir.

Klinik Bulgular

Siyanoz, efor intoleransı ve büyüme-gelişme geriliği sık görülen klinik bulgulardır. Semptomların şiddeti, pulmoner kan akımı ve ventriküler fonksiyon ile ilişkilidir.

Doğal Seyir

Tek ventrikül fizyolojisi, konjenital kalp hastalıkları içinde **uzun dönem prognozu en sınırlı** olan gruplardan biridir. Kronik hacim yükü ve hipoksemi, zamanla ventriküler fonksiyon kaybına yol açabilir.

8.3 Heterotaksi ve İzomerizm Sendromları

Anatomik Özellikler

Heterotaksi sendromları, torasik ve abdominal organların normal sağ–sol yerleşiminin bozulduğu ve buna eşlik eden kompleks kardiyak anomalilerle karakterize durumlardır. Kardiyak izomerizm, atriyal ve vasküler yapıların simetrik özellikler göstermesiyle tanımlanır.

Patofizyoloji

Sağ–sol asimetrisinin bozulması, kardiyak bağlantıların ve venöz dönüş yollarının anormal gelişmesine yol açar. Bu durum, ciddi dolaşım bozuklukları ve karmaşık hemodinamik paternler oluşturur.

Klinik Bulgular

Klinik tablo genellikle ağırdır ve doğumdan kısa süre sonra belirti verir. Siyanoz, solunum sıkıntısı ve dolaşım bozukluğu ön plandadır. Kardiyak bulgulara sıklıkla ekstrakardiyak anomaliler eşlik eder.

Doğal Seyir

Heterotaksi sendromlarında doğal seyir, kardiyak anomalilerin ciddiyetine ve eşlik eden sistemik bozukluklara bağlıdır. Bu olgular, konjenital kalp hastalıkları içinde en karmaşık klinik gruplardan birini oluşturur.

8.4 Kompleks ve Nadir Anomalilerin Genel Değerlendirmesi

Kompleks ve nadir konjenital kalp anomalileri, klasik sınıflandırma yaklaşımlarının ötesinde **bireyselleştirilmiş anatomik ve fizyopatolojik değerlendirme** gerektiren hastalıklardır. Bu gruptaki anomalilerde klinik tablo; tek bir defekten ziyade, birden fazla yapısal ve fonksiyonel bozukluğun **birlikte etkisi** ile şekillenir.

Bu nedenle kompleks KKH'lerin anlaşılması, embriyoloji, anatomi ve hemodinami bilgisinin bütünlüştük biçimde ele alınmasını zorunlu kılmaktadır.

9. KLİNİK BULGULAR VE FİZİK MUAYENE

Konjenital kalp hastalıklarında klinik bulgular; anomalinin **anatomik tipi, hemodinamik etkisi, doğum sonrası dolaşım adaptasyonu ve pulmoner vasküler dirençteki değışimler** ile belirlenir. Aynı yapısal bozukluk, yaşamın farklı dönemlerinde değışken klinik tablolarla ortaya çıkabilir. Bu nedenle klinik değeriendirme, **dinamik ve yaşa duyarlı** bir yaklaşım gerektirir.

9.1 Yenidoğan Döneminde Klinik Bulgular

Yenidoğan döneminde konjenital kalp hastalıkları çoğunlukla **erken dolaşım adaptasyonu başarısızlığı** ile belirtir verir. Doğumdan sonra pulmoner vasküler direncin düşmesi ve fetal şantların kapanması, bazı anomalilerin klinik olarak belirgin hale gelmesine neden olur.

Bu dönemde sık karşılaşılan bulgular şunlardır:

- **Siyanoz** (santral ve kalıcı)
- **Taşıpne ve solunum sıkıntısı**
- **Beslenme güçlüğü**
- **Letarji ve düşük kardiyak debi bulguları**

Siyanozun varlığı, arteriyel oksijenlenmenin bozulduğunu ve çoğu zaman **sağ–sol şant veya paralel dolaşım** varlığını düşündürür. Yenidoğanda hızlı kötüleşen klinik tablo, özellikle kompleks ve obstrüktif lezyonların göstergesi olabilir.

9.2 Bebeklik ve Çocukluk Çağında Klinik Bulgular

Bebeklik ve çocukluk döneminde konjenital kalp hastalıklarının klinik sunumu, çoğunlukla **kronik hacim veya basınç yüküne adaptasyon** ile ilişkilidir. Bu dönemde görülen başlıca bulgular şunlardır:

- **Büyüme ve gelişme geriliği**
- **Çabuk yorulma ve efor intoleransı**
- **Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları**
- **Taşikardi ve dispne**

Sol-sağ şanlı lezyonlarda pulmoner dolaşıma artmış kan akımına bağlı semptomlar ön plandayken, obstrüktif lezyonlarda basınç yüküne bağlı bulgular daha belirgindir. Klinik belirtilerin ortaya çıkış zamanı, defektin büyüklüğü ve fizyolojik rezervlerle yakından ilişkilidir.

9.3 Erişkin Dönemde Klinik Bulgular

Erişkin konjenital kalp hastalarında klinik tablo, çocukluk döneminde tolere edilmiş anomalilerin **uzun dönem hemodinamik sonuçları** ile şekillenir. Bu hastalarda:

- **Efor kapasitesinde azalma**
- **Aritmiler**
- **Egzersiz dispnesi**
- **Senkop veya presenkop**

gibi bulgular öne çıkabilir. Bazı hastalarda konjenital defektler uzun süre sessiz kalmış ve erişkin dönemde tesadüfen saptanmış olabilir. Bu durum, konjenital kalp hastalıklarının **ömür boyu izlem gerektiren** bir patoloji grubu olduğunu ortaya koymaktadır.

9.4 Siyanozun Klinik Değerlendirilmesi

Siyanoz, konjenital kalp hastalıklarında **en ayırt edici klinik bulgulardan biridir**. Santral siyanoz; dudaklar, dil ve oral mukozada belirgin olup arteriyel oksijen saturasyonunun düşüklüğünü yansıtır.

Siyanozun değerlendirilmesinde:

- Başlangıç zamanı
- Sürekliliği
- Eforla değişimi

önemli ipuçları sağlar. Erken ve kalıcı siyanoz genellikle ciddi kardiyak anomalilere işaret ederken, geç başlayan siyanoz sekonder hemodinamik değişikliklerle ilişkili olabilir.

9.5 Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayene, konjenital kalp hastalıklarının tanınmasında halen temel öneme sahiptir. Sistematik bir muayene; **genel görünüm, nabızlar, kalp sesleri ve üfürümler** üzerinden değerlendirilmelidir.

Nabız ve Kan Basıncı

Üst ve alt ekstremitte nabızları arasındaki fark, obstrüktif lezyonlar için önemli bir ipucudur. Nabız amplitüdü ve ritmi, kardiyak debi hakkında bilgi verir.

Kalp Sesleri

İkinci kalp sesinin ayrılması veya birleşmesi, özellikle şanlı lezyonların değerlendirilmesinde yol göstericidir. Sabit çiftleşme, atriyal septal defekt için tipik bir bulgudur.

Üfürümler

Üfürümlerin zamanı, şiddeti ve yayılımı; altta yatan hemodinamik bozukluğun niteliğini yansıtır. Ancak üfürüm şiddetinin her zaman defektin ciddiyetiyle paralel olmadığı unutulmamalıdır.

9.6 Klinik Bulguların Fizyopatolojik Yorumu

Klinik bulgular, konjenital kalp hastalıklarında **anatomik defektin doğrudan bir yansıması olmaktan ziyade**, organizmanın bu defekte verdiği fizyolojik yanıtın sonucudur. Bu nedenle klinik değerlendirme; embriyoloji, anatomi ve hemodinami bilgilerinin birlikte yorumlanmasını gerektirir.

10. TANISAL YAKLAŞIMLAR

Konjenital kalp hastalıklarında tanısal yaklaşım, anomalinin **erken tanınması, anatomik ve hemodinamik özelliklerinin doğru tanımlanması ve doğal seyrinin öngörülmesi** açısından kritik öneme sahiptir. Tanı süreci; klinik değerlendirme ile başlar, noninvaziv görüntüleme yöntemleri ile derinleştirilir ve gerekli durumlarda ileri tanısal tekniklerle tamamlanır. Modern tanısal stratejiler, **prenatal dönemden erişkin yaşa kadar uzanan yaşam boyu bir perspektif** içinde ele alınmaktadır.

10.1 Prenatal Tanı

Prenatal tanı, konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesinde giderek artan öneme sahiptir. Fetal dönemde kalp gelişiminin izlenebilmesi, ağır anomalilerin doğum öncesinde saptanmasına olanak tanır. Bu yaklaşım, kardiyak gelişimin **zamansal seyrinin** anlaşılması açısından da değerlidir.

Fetal Ekokardiyografi

Fetal ekokardiyografi, prenatal tanının temelini oluşturur. Kardiyak boşlukların, septal yapıların ve büyük damar bağlantılarının değerlendirilmesine olanak sağlar. Özellikle ikinci trimesterde yapılan

ayrıntılı incelemeler, kompleks konjenital kalp anomalilerinin büyük bölümünü ortaya koyabilmektedir.

Prenatal tanı; yalnızca yapısal anomalilerin saptanmasını değil, aynı zamanda **ritim bozuklukları** ve **dolaşım paternlerinin** değerlendirilmesini de kapsar. Bu durum, doğum sonrası klinik tablonun öngörülmesine katkı sağlar.

10.2 Postnatal Tanı: Klinik ve Noninvaziv Yöntemler

Doğum sonrası dönemde tanısal yaklaşım, klinik bulguların sistematik değerlendirilmesi ile başlar. Klinik şüphe varlığında, noninvaziv tanı yöntemleri ön planda kullanılır.

Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, konjenital kalp hastalıklarının tanısında **altın standart** noninvaziv yöntem olarak kabul edilir. İki boyutlu, Doppler ve renkli Doppler incelemeler; kardiyak anatomiye, şant varlığını ve akım paternlerini ayrıntılı biçimde ortaya koyar.

Elektrokardiyografi (EKG)

EKG, kardiyak ritim, iletim bozuklukları ve ventriküler yüklenme bulguları hakkında bilgi sağlar. Tek başına tanı koydurucu olmamakla birlikte, klinik ve ekokardiyografik bulguları tamamlayıcı niteliktedir.

Göğüs Radyografisi

Göğüs radyografisi, kalp boyutu, pulmoner vaskülerite ve mediastinal yapıların değerlendirilmesine katkı sağlar. Pulmoner kan akımının artmış veya azalmış olması, radyografik bulgularla dolaylı olarak saptanabilir.

10.3 İleri Görüntüleme Yöntemleri

Bazı konjenital kalp hastalıklarında ekokardiyografi ile elde edilen bilgiler yetersiz kalabilir. Bu durumlarda ileri görüntüleme yöntemleri tanısal süreci tamamlar.

Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Kardiyak MR, üç boyutlu anatomik değerlendirme ve fonksiyonel analiz açısından yüksek doğruluk sağlar. Özellikle kompleks ve erişkin konjenital kalp hastalarında, ventriküler fonksiyonların ve büyük damar anatomisinin değerlendirilmesinde önemlidir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) Anjiyografi

BT anjiyografi, yüksek uzaysal çözünürlüğü sayesinde vasküler anatomiye ayrıntılı biçimde ortaya koyar. Büyük damar anomalilerinin değerlendirilmesinde önemli bir tamamlayıcı yöntemdir.

10.4 Kardiyak Kateterizasyon (Tanısal Amaçlı)

Kardiyak kateterizasyon, günümüzde çoğunlukla **tanısal amaçlı** ve seçilmiş olgularda kullanılan invaziv bir yöntemdir. Hemodinamik ölçümler, basınç değerleri ve oksijen saturasyonları hakkında doğrudan bilgi sağlar.

Kateterizasyon, özellikle pulmoner vasküler direnç değerlendirmesi ve kompleks hemodinamik yapıların analizi için önemli bir araçtır. Ancak invaziv olması nedeniyle, noninvaziv yöntemlerle elde edilemeyen bilgilerin gerektiği durumlarla sınırlı tutulur.

10.5 Tanısal Yaklaşımın Bütüncül Değerlendirilmesi

Konjenital kalp hastalıklarında tanı, tek bir yöntemle sınırlı değildir.

Klinik değerlendirme, görüntüleme bulguları ve hemodinamik analizlerin birlikte yorumlanması, doğru tanıya ulaşmanın temelini oluşturur. Tanısal stratejinin başarısı, yöntemlerin **birbirini tamamlayıcı** şekilde kullanılmasıyla artmaktadır.

11. DOĞAL SEYİR VE KOMPLİKASYONLAR

Konjenital kalp hastalıklarının doğal seyri, yapısal anomalinin tipi, hemodinamik yüklenmenin derecesi ve bireyin fizyolojik adaptasyon kapasitesine bağlı olarak zaman içinde değişkenlik gösterir. Aynı konjenital defekt, yaşamın farklı dönemlerinde **farklı klinik ve fizyopatolojik sonuçlara** yol açabilir. Bu nedenle KKH, statik bir anatomik problemden ziyade **dinamik ve ilerleyici bir süreç** olarak değerlendirilmelidir.

11.1 Hemodinamik Adaptasyon ve Zamanla Gelişen Değişiklikler

Doğum sonrası dönemde pulmoner vasküler direncin azalması ve fetal şantların kapanması, birçok konjenital kalp hastalığının klinik olarak belirgin hale gelmesine neden olur. Sol-sağ şantlı lezyonlarda pulmoner dolaşıma artmış kan akımı gelişirken, obstrüktif lezyonlarda ventriküller basınç yüküne maruz kalır.

Uzun dönemde bu hemodinamik yüklenmeler;

- **Ventriküler hipertrofi,**
- **Dilatasyon,**
- **Miyokardiyal yeniden şekillenme**

ile sonuçlanır. Başlangıçta kompanse edilebilen olan bu adaptasyonlar, zamanla fonksiyonel bozulmalara zemin hazırlar.

11.2 Pulmoner Vasküler Hastalık ve Hipertansiyon Gelişimi

Sol-sağ şantlı konjenital kalp hastalıklarında pulmoner dolaşıma kronik hacim ve basınç yükü binmesi, pulmoner vasküler yapılarda **geri dönüşümsüz yapısal değişikliklere** yol açabilir. Medial hipertrofi,

intimal proliferasyon ve vasküler reaktivitenin kaybı bu sürecin temel patolojik özellikleridir.

Pulmoner vasküler dirençteki ilerleyici artış, şant yönünün tersine dönmesine ve sistemik dolaşıma oksijenden fakir kan karışmasına neden olabilir. Bu durum, hastalığın doğal seyrinde önemli bir dönüm noktasını temsil eder.

11.3 Aritmiler ve İletim Bozuklukları

Konjenital kalp hastalıklarında aritmi gelişimi, hem **doğrudan anatomik bozukluklara** hem de uzun dönem hemodinamik stresin oluşturduğu yapısal değişikliklere bağlıdır. Atriyal dilatasyon ve fibrozis, özellikle supraventriküler aritmiler için uygun bir zemin oluşturur.

İletim sistemi anomalileri, septal defektler ve konotrunkal anomalilerle birlikte daha sık görülür. Bu bozukluklar, çocukluk çağında asemptomatik seyredebilirken, erişkin dönemde belirgin klinik sorunlara yol açabilir.

11.4 Kalp Yetmezliği Gelişimi

Kalp yetmezliği, konjenital kalp hastalıklarının doğal seyrinde karşılaşılan **en önemli komplikasyonlardan biridir**. Hacim yükü, basınç yükü veya her ikisinin birlikte bulunması, ventriküler fonksiyonların zamanla bozulmasına neden olur.

Yenidoğan ve infant döneminde kalp yetmezliği genellikle hızlı gelişirken, daha büyük çocuklar ve erişkinlerde süreç yavaş ve sinsi ilerleyebilir. Bu durum, klinik izlemde yaşa özgü değerlendirmelerin önemini ortaya koymaktadır.

11.5 Nörogelişimsel ve Sistemik Komplikasyonlar

Özellikle ağır ve kompleks konjenital kalp hastalıklarında, kronik hipoksemi ve düşük kardiyak debi; **nörogelişimsel etkiler** ile ilişkilidir. Bu etkiler; bilişsel fonksiyonlarda azalma, motor gelişim gecikmesi ve öğrenme güçlükleri şeklinde ortaya çıkabilir.

Bunun yanı sıra konjenital kalp hastalıkları; büyüme geriliği, egzersiz kapasitesinde azalma ve yaşam kalitesinde düşüş gibi **sistemik sonuçlara** yol açabilir. Bu bulgular, hastalığın yalnızca kardiyak bir problem olmadığını, bütüncül bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir.

11.6 Doğal Seyrin Klinik Önemi

Konjenital kalp hastalıklarının doğal seyrinin anlaşılması, hastalıkların klinik sunumunun yorumlanması ve uzun dönem sonuçlarının öngörülmesi açısından temel öneme sahiptir. Doğal seyir bilgisi; anatomik defektin büyüklüğü kadar, **zaman içinde gelişen fizyopatolojik adaptasyonların** da dikkate alınmasını gerektirir.

12. UZUN DÖNEM İZLEM VE YAŞAM BOYU ETKİLER

Konjenital kalp hastalıkları, doğumda mevcut olmalarına karşın etkileri **yaşam boyu süren** ve zaman içinde değişebilen bir klinik spektruma sahiptir. Erken dönemde tolere edilen anatomik bozukluklar, ilerleyen yıllarda **kronik hemodinamik yüklenme, ventriküler yeniden şekillenme** ve **sistemik adaptasyon bozuklukları** ile klinik olarak belirgin hale gelebilir. Bu nedenle KKH, pediatrik dönemle sınırlı bir sorun olmaktan ziyade **ömür boyu izlem gerektiren kronik bir durum** olarak değerlendirilmelidir.

12.1 Büyüme, Gelişme ve Fonksiyonel Kapasite

Çocukluk ve adölesan dönemde konjenital kalp hastalıkları, büyüme ve gelişme süreçlerini çok yönlü biçimde etkileyebilir. Kronik hipoksemi, artmış metabolik gereksinim ve düşük kardiyak debi; **boy-kilo artışında gerilik** ve kas-iskelet sisteminde gecikmiş gelişimle ilişkilidir.

Fonksiyonel kapasite, uzun dönemde hastaların günlük yaşam aktivitelerini ve fiziksel performanslarını belirleyen temel parametrelerden biridir. Efor toleransındaki azalma; ventriküler fonksiyon, pulmoner dolaşım ve ritim bozuklukları ile yakından ilişkilidir. Bu durum, özellikle adölesan dönemde sosyal ve sportif katılımı sınırlayabilir.

12.2 Egzersiz Toleransı ve Kardiyopulmoner Adaptasyon

Uzun dönem izlemde egzersiz toleransı, konjenital kalp hastalarının **kardiyopulmoner rezervini** yansıtan önemli bir göstergedir. Şantlı lezyonlarda kronik hacim yükü, obstrüktif lezyonlarda ise basınç yükü; zamanla egzersiz sırasında ortaya çıkan dispne ve çabuk yorulma ile sonuçlanabilir.

Kardiyopulmoner adaptasyonun sınırlanması, yalnızca kalp yapılarıyla değil; pulmoner vasküler sistem ve periferik kas fonksiyonlarıyla da ilişkilidir. Bu çoklu etkileşim, KKH'lerin uzun dönem etkilerinin **sistemik bir çerçevede** değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

12.3 Nörokognitif ve Psikososyal Etkiler

Konjenital kalp hastalıkları, özellikle ağır ve kompleks formlarda, **nörokognitif gelişim** üzerinde kalıcı etkiler oluşturabilir. Erken yaşam dönemlerinde maruz kalınan hipoksemi ve hemodinamik instabilite; dikkat, öğrenme ve yürütücü işlevlerde bozulma ile ilişkilendirilmiştir.

Psikososyal açıdan bakıldığında, KKH'li bireylerde **anksiyete**, **depresyon** ve sosyal uyum sorunları daha sık bildirilmektedir. Fiziksel kısıtlılık algısı ve kronik hastalık bilinci, yaşam kalitesi üzerinde belirleyici rol oynar. Bu etkiler, çocukluk çağından erişkinliğe uzanan süreklilik içinde değerlendirilmelidir.

12.4 Erişkinliğe Geçiş ve Yaşam Boyu İzlem Gereksinimi

Günümüzde konjenital kalp hastalığı olan bireylerin büyük bir bölümü erişkin yaşlara ulaşmaktadır. Bu durum, **erişkin konjenital kalp hastalığı (ACHD)** kavramını klinik pratiğin merkezine taşımıştır. Erişkinlik döneminde klinik tablo; çocukluk döneminde mevcut olan anatomik bozukluklara ek olarak, **zamanla gelişen ikincil komplikasyonlar** tarafından şekillenir.

Erişkinliğe geçiş süreci, yalnızca biyolojik değil; aynı zamanda psikososyal ve fonksiyonel bir dönüşüm sürecidir. Bu dönemde ortaya çıkan aritmiler, egzersiz intoleransı ve yaşam kalitesindeki değişimler, uzun dönem izlemde dikkatle değerlendirilmelidir.

12.5 Yaşam Kalitesi ve Toplumsal Etkiler

Konjenital kalp hastalıklarının uzun dönem etkileri, bireysel sağlık sonuçlarının ötesine geçerek **toplumsal ve ekonomik yansımalar** oluşturur. Eğitim süreçleri, iş yaşamına katılım ve sosyal roller; hastalığın şiddeti ve fonksiyonel kapasite ile doğrudan ilişkilidir.

Yaşam kalitesi değerlendirmeleri, KKH'li bireylerin uzun dönem izleminde önemli bir tamamlayıcı ölçüt olarak kabul edilmektedir. Bu değerlendirmeler, hastalığın yalnızca klinik değil, **insan merkezli** bir bakış açısıyla ele alınmasını sağlar.

12.6 Uzun Dönem İzlemin Klinik Önemi

Uzun dönem izlem, konjenital kalp hastalıklarının **doğal seyri içinde ortaya çıkan geç etkilerin** erken fark edilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Klinik, fonksiyonel ve psikososyal parametrelerin birlikte değerlendirilmesi; KKH'nin yaşam boyu etkilerinin doğru anlaşılmasına olanak tanır.

13. GÜNCEL YAKLAŞIMLAR VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Konjenital kalp hastalıkları alanında son yıllarda yaşanan gelişmeler, bu hastalık grubunun yalnızca yapısal anomaliler olarak değil; **genetik, moleküler ve sistemik düzeyde karmaşık gelişimsel bozukluklar** olarak ele alınmasını sağlamıştır. Tanısal olanakların genişlemesi ve temel bilimlerdeki ilerlemeler, KKH'nin etiyolojisi, doğal seyri ve yaşam boyu etkilerinin daha derinlikli biçimde anlaşılmasına katkı sunmaktadır. Güncel yaklaşımlar, hastalığın **mekanizmalarını çözmeye ve geleceğe yönelik öngörü modelleri geliştirmeye** odaklanmaktadır.

13.1 Moleküler Genetik ve Genomik Yaklaşımlar

Yeni nesil dizileme tekniklerinin yaygınlaşmasıyla birlikte, konjenital kalp hastalıklarının genetik altyapısı daha ayrıntılı biçimde aydınlatılmaya başlanmıştır. **Tek gen mutasyonlarının** yanı sıra, poligenik risk modelleri ve nadir varyantların hastalık gelişimindeki rolü giderek daha iyi anlaşılmaktadır.

Genomik çalışmalar, yalnızca yapısal anomalilerin nedenlerini açıklamakla kalmayıp; aynı zamanda fenotipik çeşitliliğin ve klinik heterojenliğin moleküler temelini ortaya koymaktadır. Bu durum, konjenital kalp hastalıklarının **klasik sınıflandırmaların ötesinde**, genetik ve moleküler profiller üzerinden değerlendirilmesini gündeme getirmiştir.

13.2 Epigenetik Mekanizmalar ve Gelişimsel Programlama

Son yıllarda epigenetik düzenleyicilerin kardiyak gelişimdeki rolü, konjenital kalp hastalıkları araştırmalarının önemli odak noktalarından biri haline gelmiştir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar; gen ekspresyonunu kalıcı biçimde değiştirerek embriyolojik gelişim sürecini etkileyebilmektedir.

Bu yaklaşım, çevresel faktörlerin genetik yatkınlık üzerindeki etkilerini açıklamada kritik bir köprü görevi görmektedir. Özellikle maternal sağlık durumu ve intrauterin çevrenin, epigenetik mekanizmalar aracılığıyla kardiyak gelişimi yönlendirdiği düşünülmektedir.

13.3 Rejeneratif Biyoloji ve Kök Hücre Araştırmaları (Kavramsal Düzeyde)

Rejeneratif biyoloji alanındaki ilerlemeler, kardiyak dokunun gelişimsel potansiyelinin yeniden değerlendirilmesine yol açmıştır. Kök hücre biyolojisi ve kardiyak progenitör hücrelerin incelenmesi, kalbin gelişimsel kapasitesinin **statik değil, dinamik** bir özellik taşıdığını ortaya koymaktadır.

Bu çalışmalar, konjenital kalp hastalıklarının yalnızca embriyolojik bir “hata” değil, aynı zamanda gelişimsel programlamadaki sapmaların sonucu olduğunu düşündürmektedir. Rejeneratif yaklaşımlar, şimdilik daha çok deneysel düzeyde ele alınmakla birlikte, gelecekte kardiyak gelişim bozukluklarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilecek önemli bir araştırma alanı olarak görülmektedir.

13.4 Yapay Zekâ ve Veri Temelli Analiz Yaklaşımları

Büyük veri analitiği ve yapay zekâ uygulamaları, konjenital kalp hastalıklarının tanımlanması ve sınıflandırılmasında yeni bir dönemi temsil etmektedir. Görüntüleme verilerinin otomatik analizi, fenotip–

genotip ilişkilerinin ortaya konması ve uzun dönem sonuçların modellenmesi; bu teknolojilerin öne çıkan kullanım alanlarıdır.

Veri temelli yaklaşımlar, KKH'nin **doğal seyrinin öngörülmesi** ve klinik heterojenliğin daha iyi anlaşılması açısından önemli potansiyel taşımaktadır. Bu durum, gelecekte konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesinde **bütüncül ve öngörücü modellerin** gelişmesine zemin hazırlayabilir.

13.5 Gelecek Perspektifleri: Kavramsal Bir Değerlendirme

Gelecekte konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesinde, **morfolojik tanımların ötesine geçen**, moleküler, genetik ve sistem biyolojisi temelli yaklaşımların ön plana çıkması beklenmektedir. Bu perspektif, hastalıkların yalnızca mevcut anatomik durumlarına değil; **gelişimsel geçmişlerine ve uzun dönem potansiyellerine** odaklanmayı mümkün kılacaktır.

Bu bağlamda konjenital kalp hastalıkları, klasik pediatrik kardiyoloji sınırlarını aşarak; gelişimsel biyoloji, genetik ve veri bilimiyle kesişen **disiplinler arası bir araştırma alanı** haline gelmektedir.

13.6 Bölümün Genel Değerlendirmesi

Güncel yaklaşımlar ve gelecek perspektifleri, konjenital kalp hastalıklarının anlaşılmasında **yeni kavramsal çerçeveler** sunmaktadır. Bu gelişmeler, KKH'nin yalnızca klinik bir sorun değil; insan gelişiminin karmaşıklığını yansıtan çok boyutlu bir biyolojik olgu olduğunu göstermektedir.

KAYNAKÇA

1. Anderson RH, Baker EJ, Penny DJ, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G. *Paediatric Cardiology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.
2. Moss AJ, Adams FH, Allen HD. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
3. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. *Moss & Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
4. Park MK. *Pediatric Cardiology for Practitioners*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
5. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
6. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
7. Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature*. 2008;451(7181):943–948. doi:10.1038/nature06801
8. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890–1900. doi:10.1016/S0735-1097(02)01886-7
9. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2241–2247. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.025

10. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population. *Circulation*. 2007;115(2):163–172.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224
11. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2008;118(23):e714–e833.
12. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2020;41(43):4153–4154.
doi:10.1093/eurheartj/ehaa554
13. Wernovsky G, Licht DJ. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease. *Circulation*. 2016;133(7):671–682.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018324
14. Blue GM, Kirk EP, Sholler GF, Harvey RP, Winlaw DS. Advances in the genetics of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):859–870.
doi:10.1016/j.jacc.2016.11.060

BÖLÜM 13 **YENİDOĞAN FİZYOLOJİSİ**

Ahmet Kemal FİLİZ

Giriş

Yenidoğan dönemi, doğumdan sonraki ilk 28 günü kapsar ve yaşamın en hızlı fizyolojik uyum sürecinin gerçekleştiği dönemdir. Fetüsün intrauterin ortamdan ekstrauterine geçişi, solunum, dolaşım, termoregülasyon, metabolizma ve bağışıklık sisteminde önemli değişiklikler gerektirir. Meydana gelen bu değişikliklerin başarısı, yenidoğanın sağ kalımı ve uzun dönem sonuçlarını doğrudan belirler. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, dünyadaki neonatal mortalitenin büyük kısmı bu geçişteki fizyolojik başarısızlıklardan kaynaklanmaktadır. Bu bölümde yenidoğanın temel fizyolojik özellikleri, geçiş dönemi adaptasyonları ve klinik önemi ele alınacaktır.

Doğum Sonrası İlk Dakikalarda Fizyolojik Geçiş:

1. Solunum Sisteminin Başlatılması

Doğumla birlikte akciğerler sıvı dolu halden hava dolu hale geçer. İlk nefes, negatif intratorasik basıncın 40-100 cmH₂O'ya ulaşmasıyla oluşur. Bu yüksek basınç, amniyotik sıvının büyük kısmını dışarı atar; kalan sıvı lenfatik ve vasküler yollarla temizlenir. Sürfaktan salgısı artar, fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK) oluşur ve akciğer kompliyansı hızla yükselir. Oksijen konsantrasyonu artışı pulmoner vasküler direnci düşürür, pulmoner kan akımı 8-10 kat artar. Dolaşım Sisteminde Fetal dolaşıma özgü olan foramen ovale, ductus arteriosus, ductus venosus doğumdan sonra kapanır:

- Pulmoner vasküler direnç ↓ → sistemik vasküler direnç ↑

- Sol atrium basıncı sağ atrium basıncını aşar → foramen ovale fonksiyonel olarak kapanır (anatomik kapanma aylar-yıllar alır)
- Oksijen artışı ve prostaglandin azalması → ductus arteriosus 10-15 saat içinde kapanmaya başlar, tam kapanma 2-3 hafta sürer.
- İlk 24 saatte kardiyak output sol ventrikül kaynaklı hale gelir.

2. Termoregülasyon

Yenidoğan, özellikle preterm bebekler, nötr termal ortamı korumada yetersizdir:

- Yüzey alanı/vücut ağırlığı oranı yüksektir
- Kahverengi yağ dokusu azdır (termogenez kaynağı)
- Derialtı yağ dokusu incedir
- Terleme yeteneği sınırlıdır Doğumdan hemen sonra ısı kaybını önlemek için kurulanma, sıcak zincir ve kanguru bakımı kritik öneme sahiptir.

3. Solunum Sistemi

- Solunum hızı: 40-60/dk (düzensiz, periyodik solunum sık)
- Obligat nazal solunum (ilk 4-6 ay)
- Göğüs kafesi yumuşak, kostalar horizontal → paradoksal solunum
- Alveol sayısı doğumda 50 milyon, 8 yaşta 300 milyona ulaşır
- Hipoksiye hızlı desatürasyon (düşük FRK, yüksek oksijen tüketimi)

4. Kardiyovasküler Sistem

- Kalp hızı: 120-160/dk (sinüs aritmisi normal)
- Kan basıncı: Termde 1. gün 70-80/40-50 mmHg, 1. haftada 90/60 mmHg
- Sağ ventrikül dominanttır (doğumda sağ ventrikül hipertrofisi)
- Patent foramen ovale (PFO) %70-80, patent ductus arteriosus (PDA) %50-60 oranında ilk günlerde açık kalabilir, çoğu spontan kapanır.

5. Metabolizma ve Enerji

- Oksijen tüketimi: 6-8 mL/kg/dk (yetişkinden 2-3 kat fazla)
- Glikojen depoları sınırlı → ilk 12 saatte hipoglisemi riski
- Karaciğer glukoneogenez kapasitesi düşük
- Yağda çözünen vitamin depoları az (özellikle pretermde K, E vitamini eksikliği)
- Yenidoğanda keton üretimi minimaldir → açlıkta beyin enerji kaynağı olarak glukoz zorunludur.

6. Böbrek Fizyolojisi

- Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşük: Termde 30 mL/dk/1.73 m² (yetişkinden 1/3), ilk 2 haftada iki katına çıkar
- Tübüler fonksiyon immatür → bikarbonat, glukoz, sodyum kaybı
- Konsantrasyon kapasitesi sınırlı (maks 600-700 mOsm/L)
- Asidoz düzeltme yeteneği az → geçici neonatal asidoz sık görülür.

7. Bağıışıklık Sistemi

- Hücresel immünite zayıf (T-lenfosit fonksiyonu azalmış)
- Nötrofil kemotaksisi ve fagositoz yeteneği düşük
- Kompleman sistemi immatür
- Pasif immünite: Maternal IgG plasentadan geçer (özellikle 32. haftadan sonra), IgA anne sütüyle sağlanır.

8. Karaciğer Fonksiyonları

- Konjugasyon kapasitesi düşük → fizyolojik sarılık (unconjugated hiperbilirubinemi)
- Pıhtılaşma faktörleri (II, VII, IX, X) vitamin K'ya bağımlı ve düşük → vitamin K profilaksisi zorunlu
- Albumin sentezi az → ilaç bağlanma kapasitesi düşük

9. Sinir Sistemi

- Beyin hızla büyür (doğumda 350-400 g → 1 yaşta 1000 g)
- Miyelinleşme devam eder (özellikle ilk 2 yıl)
- Sucking-swallowing koordinasyonu 34. haftadan sonra olgunlaşır
- Primitive refleksler (Moro, yakalama, emme) doğumda mevcuttur, 3-6 ayda kaybolur.

10. Fizyolojik Sarılık

- Gün 2-3'te başlar, 3-5. günde pik yapar, 7-10. günde geriler
- Sebepler: Bilirubin üretimi ↑ (anne karnında çok fazla miktarda eritrosit bulunması ve doğum ile beraber bu eritrositlere ihtiyaç kalmaması neticesinde hızlıca eritrositlerin parçalanması), konjugasyon ↓ (UGT1A1 immatür), enterohepatik dolaşım ↑

- Patolojik sarılık sınırları: Doğumdan sonraki ilk 24 saatte görülür, total bilirubin >15-20 mg/dL, direkt bilirubin >2 mg/dL.

11. Preterm Yenidoğanda Özel Durumlar

- Solunum distress sendromu (surfaktan eksikliği)
- Patent ductus arteriosus (PDA) sık açık kalır
- İntraventriküler kanama riski yüksek
- Nekrotizan enterokolit (bağırsak immatüritesi)
- Retinopati of prematurity (kontROLSÜZ oksijen)

Sonuç

Yenidoğan fizyolojisi, fetüsün ani çevresel değişime hızlı adaptasyonunu gerektirir. İlk saatlerdeki başarılı geçiş, neonatal yoğun bakımın temel hedefidir. Güncel yaklaşımlar (gecikmiş kord klempleme, optimal termal bakım, erken emzirme, vitamin K ve hepatit B profilaksisi) bu fizyolojik geçişi destekler ve uzun dönem sonuçları iyileştirir.

Kaynaklar

1. Askin DF. Yenidoğan Fizyolojisi ve Geçiş Dönemi. Çev: Dağoğlu T. Neonatoloji. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp, 2020; ss. 87-102.
2. Polin RA, et al. Fetal and Neonatal Physiology. 6th ed. Elsevier, 2021.
3. WHO. Thermal Protection of the Newborn: A Practical Guide. 2020.
4. Te Pas AB, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. Neonatology 2023;120:3-23.
5. Hay WW Jr. Neonatal Nutrition and Metabolism. 3rd ed. Cambridge University Press, 2021.
6. Blackwell's Clinical Handbook of Neonatology. 6. baskı. Çev: Kültürsay N. 2022.
7. Yildiz B. Yenidoğan İmmünolojisi. Türk Neonatoloji Derneği Yayınları, 2021.
8. Volpe's Neurology of the Newborn. 7th ed. Elsevier, 2023.
9. Türk Neonatoloji Derneği Sarılık Rehberi 2023.
10. Gomella TL. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 8th ed. McGraw-Hill, 2020.
11. Neyzi O, Ertuğrul T, Darendeliler F (editörler). Pediatri. 5. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2020.
12. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 15th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025.

BÖLÜM I

BÖLÜM 14

EPİLEPSİ TEDAVİSİNDE YENİ TRENDLER

Fusun (AK) SONAT¹

Ebru YÖRÜKOĞLU²

Giriş

Epilepsi, merkezi sinir sisteminde nöronal hiperaktivite ve senkronize deşarjlar sonucu ortaya çıkan, kronik bir nörolojik bozukluktur. Dünya genelinde yaklaşık 50 milyon kişiyi etkileyen epilepsi, nörolojik hastalıklar arasında en yaygın olanlardan biridir (Who, 2023). Hayvan hekimliğinde de özellikle pet hayvanlarında oldukça sık rastlanmaktadır. Günümüzde epilepsi tedavisinde kullanılan geleneksel antiepileptik ilaçların çoğu semptomatik tedaviye yöneliktir ve %30'a varan oranda tedaviye dirençli epilepsi vakaları bildirilmektedir. Bu bağlamda, yenilikçi farmakolojik ajanlar, hedefe yönelik tedaviler, nöromodülasyon, diyet temelli yaklaşımlar ve genetik düzenleme yöntemleri öne çıkmaktadır.

¹Dr. Öğretim Üyesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa/Türkiye, Orchid: 0000-0002-3308-0778, fusunak@uludag.edu.tr

²Doktora öğrencisi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa/Türkiye, Orchid: 0000-0003-1591-510X, ebru.ozyurt@hotmail.com

Epilepsi

Merkezi sinir sisteminde nöron popölasyonunun bozuk, senkronize ve ritmik deşarjlarına bağılı olarak görülen geçici davranış değışikliklerine nöbet denir. Epilepsi ise nöronal ağılardaki bu değışimlerin periyodik ve tahmin edilemeyen tekrarlanmalarıyla karakterize olan; beyinde ani, anormal, senkronize ve aşırı miktarda elektriksel deşarjlar sonucu meydana gelen; baş ve ekstremitelerin istemsiz hareketleri ile sonuçlanan; beyin fonksiyonlarındaki bir bozukluktur. İnsanlarda ve hayvanlarda epizodlar halinde kısa süreli olarak görölmektedir ve genellikle kendiliğınden sonlanmaktadır. Epileptogenezis, epileptik nöbetlerin etiyolojisinin başlangıcından itibaren ilk nöbetlerin göröldüğü süreci ifade eder. Epileptogeneziste; konjenital bozukluklar, genetik yatkınlık, enfeksiyonlar, dejeneratif ve demiyelinizan hastalıklar, eksitotoksitenin neden olduğı mitokondriyal disfonksiyon, değışmiş sitokin seviyeleri ve serbest radikallerin metabolizmadan uzaklaştırılamaması sonucu görülen oksidatif stres gibi çeşitli faktörler rol oynamaktadır (Ak Sonat, 2008).

Epilepsi tedavi protokolünün başlangıç aşamasında, epilepsi tanısının kesin olarak konulması ve farmakolojik müdahalenin gerekliliğinin değılendirilmesi bulunur. Antiepileptik ilaçların (AEİ) epileptojenezi, yani epilepsinin başlamasından sorumlu temel mekanizmayı önleme yeteneğıne sahip olmadığını anlamak önemlidir. Bu ilaçların temel işlevi, kullanıldıkları süre boyunca nöbetleri azaltmak veya ortadan kaldırmaktır. Bu nedenle, tedaviye başlama kararı, en iyi olası sonuca ulaşmak için hastanın durumunu dikkate alarak, hasta ve ailesi ile iş birliğı içinde yapılmalıdır. Antiepileptik ilaçların epilepsiyi iyileştirici bir tedavi olarak değıl, durumla ilişkilendirilen semptomları yönetmeye yardımcı olan bir tedavi önlemi olarak düşünölmemesi önemlidir. Tedaviye başlama kararı; hastanın tıbbi geçmişinin, fiziksel muayenesinin ve tanı testlerinin detaylı bir değılendirmesine dayanmalıdır. İlaç-dirençli epilepsilerde cerrahi yöntemler, ketojenik diyet terapisi ya da epilepsiye özel değıştirilen teknolojiler uygulanabilmektedir (Wahab, 2010).

Epilepsi tedavisindeki yeni trendler, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve nöbet kontrolünü iyileştirmek adına umut verici gelişmeler sunmaktadır. Son yıllarda, insanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda ortaya çıkan yeni trendler hem insan sağlığı hem de veteriner hekimlik alanında tedavi yöntemlerinde önemli gelişmelere yol açmıştır. Epilepsi tedavisindeki yeni trendler, insanlar ve hayvanlar arasında köprü kurarak, her iki dünyada da etkili ve özelleştirilmiş çözümler sunmaktadır. Nöromodülatör sistemleri, genetik ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları, yapay zekâ kullanımı ve farmakoloji alanındaki gelişmeler, epilepsi tedavisinde önemli bir evrimin habercisidir. Bu yenilikler hem insanların hem de hayvanların epilepsi yönetiminde daha iyi bir yaşam kalitesine ulaşmalarına yardımcı olabilir.

Epilepsi Tedavisinde Teknolojik Gelişmeler

Epilepsi ve nöbetler, dünya nüfusunun %1'ini etkilemektedir. Antiepileptik ilaçlar (AEİ'ler) temel tedavi yöntemi olmasına rağmen, son 25 yılda ortaya çıkan bazı yeni AEİ'lerin sadece kısmi başarı sağladığı gösterilmektedir. Epilepsi vakalarının yaklaşık üçte birini, farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen nöbetlere sahip hastalar oluşturmaktadır. Ayrıca, AEİ'lerin akut ve kronik yan etkileri ile toksisite komplikasyonlarına bağlı güvenlik ve tolerabilite sorunları, AEİ'lerin etkinliğini daha da azaltmaktadır. Epilepsi vakalarında yaygın olarak görülen AEİ'lere uyumsuzluk, tedavinin etkinliğini azaltmaktadır. Hastaların %10-%25 kadarı için diğer tedavi seçenekleri de mevcuttur; bu seçenekler arasında bazı çocuklara fayda sağlayan ketojenik diyet ve kontrol edilebilen nöbetleri yönetebilecek veya azaltabilecek olan epilepsi cerrahisi bulunmaktadır. Ancak, kontrolsüz nöbetlere sahip çocuklar ve yetişkinler, sağlıklı nüfusa kıyasla daha yüksek mortalite oranları, daha yüksek kaza ve yaralanma oranları, daha yüksek bilişsel ve psikiyatrik bozukluk oranları, düşük özgüven, yüksek düzeyde anksiyete ve depresyon, sosyal damgalama veya izolasyon gibi sorunlarla karşı karşıyadır. AEİ'lerin, diyet terapisinin ve epilepsi cerrahisinin epilepsi tedavisindeki eksiklikleri, nöromodülatörler

gibi diğer tedavilere olan ihtiyacı ortaya koymaktadır (Mesraoura vd., 2023).

Nöromodülasyon cihazları; önceden frekans, impuls genişliği, amplitüt ve süre gibi özelliklerin belirlendiği elektriksel impulsların iletimi aracılığıyla sinir aktivitesini değiştirebilen, yani "modüle" edebilen cihazlardır. Bir nöral cevabı başlatmak için belirli bir miktarda elektrik yükü gerektiğinden dolayı, nöromodülasyon cihazları genellikle sabit akım uygulaması gerçekleştirir. Vagus siniri, beyin yüzeyi, derin beyin bölgeleri, omurilik, işitme siniri ve periferik sinirleri hedefleyen birçok nöromodülasyon cihazı mevcuttur. Bu cihazlar; Parkinson hastalığı, şiddetli bel ağrısı, idrar kaçırma ve ilaca dirençli epilepsi gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Birçok durumda, nöromodülasyon cihazının klinik faydası deneysel olarak gösterilmiş olsa da terapötik etkinin tam mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Nöral aktiviteyi modüle ederek sinirlerin uyarılabilirliğini düzenleyen nörotransmitterlerin ve diğer kimyasal habercilerin salınımını teşvik etme veya engelleme yoluyla gerçekleştiğini belirten çalışmalar mevcuttur. Aynı zamanda, sinir hücre zarları üzerinde doğrudan etkilerin de rol oynayabileceği bir diğer mekanizma olabilir.

Epilepsi için nöromodülasyon tedavileri onlarca yıldır mevcut olmasına rağmen, hala geleneksel epilepsi cerrahisi ve epilepsi farmakolojisini desteklemek amacıyla kullanılan yeni bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Çağdaş nöromodülasyon cihazları, vagus siniri stimülasyonu (VNS) ile başlamıştır. VNS, 1997'de yetişkinler ve 12 yaşından büyük gençlerde tıbben dirençli kısmi nöbetlerin yardımcı bir tedavisi olarak FDA onayı almıştır. Bu onay, 2017 senesinde 4 yaşından küçük çocukları da kapsayacak şekilde genişletilmiştir.

Bir responsif nörostimülasyon cihazı (RNS Sistemi), FDA onayını 2013 ve 2018 yıllarında almıştır. Ayrıca, 2018'de FDA, epilepsi için anterior talamus çekirdeğini (ANT) hedef alan derin beyin stimülasyonu (DBS) cihazını da onaylamıştır. Sinir sistemini etkili bir şekilde uyarabilmek için, geleneksel olarak nöromodülasyon cihazları cerrahi olarak implante edilmiştir; ancak

transkutanöz VNS gibi dışarıdan takılabilen cihazlar da geliştirilmiştir.

VNS, elektrik impulsu ile onuncu kraniyal siniri uyarır ve uyarım, nöral aksiyon potansiyeli üreterek afferent olarak beyinciğe doğru ilerler. Bu sayede, elektrotları doğrudan beyne cerrahi olarak implante etmeden derin beyin bölgelerinin uyarılabilmesi mümkün olmuştur. RNS ise, intrakraniyal elektrotları olan bir sistemdir ve sadece yaklaşan bir nöbet algılandığında, yani 'kapalı-döngü' stimülasyonu olarak bilinen bir durumda, nöbet odaklarını doğrudan uyarmaktadır. Bu sistemin önemli bir avantajı, nöbet kayıtlarının saklanabilmesidir. Nöbet sıklığının ölçülmesi ve cihaz programlaması, ilaçlara veya diğer klinik değişkenlere bağlı olarak beyin aktivitesinin zamana bağlı paternlerini analiz etmeye yardımcı olmaktadır. Talamik DBS, nöbet oluşturulmasında rol oynayan bir devreye doğrudan elektrotların implant edilmesini içerir. DBS ve geleneksel VNS, her ikisi de "açık-döngü stimülasyonu" veya planlanmış aralıklı stimülasyon sağlamaktadır. Bir hasta nöbetin geldiğini hissettiğinde ek stimülasyon sağlamak için çalışabilmesidir. 2014 yılında VNS, epilepsi hastalarındaki nöbetlerle sıkça ilişkilendirilen kalp problemlerinin tespiti üzerine ek bir stimülasyon sağlamak amacıyla kardiyak algılama özelliğini de tanıtmıştır.

VNS, RNS ve DBS birbirlerinden oldukça farklı tedavi yöntemleri olarak biliniyor olsalar da hepsi benzer teknolojileri içermektedir. Bunlar arasında nöral arayüzleme, biyolojik sinyal kaydı, stimülasyon iletimi ve güvenlik özellikleri birbirine benzemektedir. Ayrıca, cihaz tasarımı açısından benzer kısıtlamaları da paylaşırlar. İmplant edilebilmeleri için uygun küçük boyutta olmalarının gerekmesi, vücut tarafından reddedilmeyi önlemek için biyouyumluluk ihtiyacı, pil ömrünü maksimize etmek için düşük güç tüketimi gerekmesi, tedavi edebilmeleri için yeterli işlevselliklerinin bulunması bu nöromodülatörlerin kısıtlarına örnek olarak verilebilir (Hanef vd., 2023, Xue vd., 2022, Gonzales vd., 2019, Markert vd., 2019, Boon vd., 2018).

- *Vagus Siniri Stimülasyonu (VNS)*

Vagus siniri stimülasyonu, epilepsiyi tedavi etmek için onaylanan ilk cihazdır ve bu, epilepsi için cihaz terapisi modern dönemini başlatmıştır. VNS şu anda epilepsi tedavisinde en yaygın kullanılan cihazdır ve epilepsi cerrahisinden daha sık kullanılmaktadır. VNS tedavi sistemi; bir impuls üretici, bir bipolar VNS ucu, bir programlama çubuğu ve yazılım ve el manyetiklerinden oluşmaktadır. Üreteç, elektrik sinyallerini bipolar uç aracılığıyla vagus sinirine iletmektedir. Yazılım, programlama çubuğunun üretcinin üzerine yerleştirilmesine izin vererek stimülasyon parametrelerini okuma ve değiştirme imkanı tanır. Birçok olası parametre seçeneği bulunmaktadır. Bu sistem epilepsi ve depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve birçok klinik araştırmada etkili olduğu gösterilmiştir.

- *Responsif nörostimülasyon (RNS)*

İlaç dirençli epilepsi için nöbetleri durdurucu bir tedavi bulunmamaktadır. Bu zor bulunan nöbet durdurucunun peşinden giden NeuroPace şirketi araştırmacıları, responsif nörostimülasyon (RNS) sisteminin ortaya çıkmasını sağlamış ve bu sistem, kronik stimülasyonlar sayesinde dirençli nöbetleri azaltmıştır. RNS hem nöbet aktivitesini bozmakta hem de modüle etmektedir. Responsif nörostimülasyonun başlıca fonksiyonları nöbet tespiti ve stimülasyondur. Nöbetlerin tespiti, elektroensefalografi (EEG) veya diğer elektriksel yöntemler üzerinden nöbet aktivitesinin sürekli izlenmesini gerektirir. Diğer yöntemler daha az güvenilirdir; EEG izleme standarttır. Kas ve hareket artefaktlarının karışmasını en aza indirmek için RNS, nörostimülatöre göre hareket etmeyen uçlarla kranial olarak yerleştirilir. Bu konfigürasyon, pektoral sistemlerle ortaya çıkan kalp depolarizasyonu ve hareket artefaktlarını önler. RNS sistemi, nöbet başlangıçlarıyla uyumlu epileptiform deşarjları tespit edebilirken aynı zamanda sistem için gereken donanım implante edilebilen küçük bir cihaza sığabilmektedir.

- *Derin beyin stimülasyonu (DBS)*

Epilepsi için nöromodülasyon genellikle palyatif bir tedavi yöntemidir, ancak rezektif cerrahiye göre birkaç avantajı

bulunmaktadır. Nöromodülasyon; beyin dokusunu korumaktadır. Ayarlanabilir ve tersine çevrilebilir bir özellik taşır ve sinir sisteminde çeşitli hedeflere yönlendirilebilir. Nöromodülasyon için en uygun bölgelerden biri talamustur; çünkü talamus, koku dışında kortekse gelen tüm duyuşal girişlerin geçiş istasyonu olarak görev yapar. Farklı talamik çekirdeklerin stimülasyonu, korteks ve limbik sistemde çeşitli bölgeleri etkileyebilir. Bugüne kadar, yalnızca talamusun anterior çekirdeği (ANT) nöbetleri hafifletmek amacıyla klinik stimülasyon için onaylanmıştır, ancak birkaç diğer talamik çekirdek de epilepsi hayvan modellerinde ve klinik denemelerde incelenmiştir (Hanef vd., 2023, Xue vd., 2022, Gonzales vd., 2019, Markert vd., 2019, Boon vd., 2018).

- ***Transkraniyal statik manyetik stimülasyon (tSMS)***

Dravet sendromu, tekrarlayan ve uzun süreli nöbetlerle karakterize, ciddi karakterli, genetik kökenli epilepsinin nadir görülen bir şeklidir. Yaşamın ilk yılı civarında, nöbet sıklığında hızlı bir artış yaşanır, motor ve bilişsel gelişimde bir gecikmeyle birlikte ortaya çıkar ve antiepileptik ilaçlara iyi yanıt vermez. Transkraniyal statik manyetik stimülasyon (tSMS) adı verilen invaziv olmayan bir prosedürle yapılan tedavi, Dravet sendromlu bir fare modelinde önemli ölçüde daha az nöbet aktivitesine yol açmıştır. İnvaziv olmayan bir nöromodülatör teknik olan tSMS, Dravet fare modelinde nöbetlerin sayısını, süresini ve şiddetini azaltabildiğini göstermektedir. tSMS, kafatasına güçlü bir manyetik alan uygulanmasını içerir. Bunun beyin aktivitesini nasıl etkilediği tam olarak bilinmemekle birlikte, nöbetlere neden olan Dravet sendromlu kişilerde meydana gelebilecek beyin hücrelerinin aşırı aktivasyonunu azaltabileceğini gösteren kanıtlar vardır. Araştırmacılar, farelerin yüksek sıcaklıklara maruz bırakılarak nöbet geçirmeye tetiklendiği bir fare modelinde tSMS'yi test etmiştir. Deney, iki gruba gerçekleştirilmiştir: İlkinde farelere alternatif olarak aktif tSMS uygulanmış, diğer gruba da sahte prosedür verilmiştir. Sonuçlar, farelerin aktif tSMS sırasında daha az ve daha kısa nöbet geçirdiğini göstermiştir. Nöbet süresi yaklaşık %72

oranında azalmıştır. Bu araştırma, gelecekteki çalışmalar için yararlı bir referans olabilecektir. Bu yaklaşım, teorik olarak, nöbet aktivitesini azaltmak için hastaların beyinlerine sürekli olarak manyetik uyarı gönderebilen kask benzeri cihazlar yapmak için kullanılabilecektir, ancak bunun güvenli bir şekilde yapılmasını sağlamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Rivadulla vd., 2023).

Epilepsi Tedavisinde Genetik Gelişmeler

Epilepsinin genetik temellerini anlamak, bireylerin neden bu hastalığa yatkın olduğunu ve neden bazı tedavilere diğerlerinden daha iyi yanıt verdiklerini anlamamıza yardımcı olabilir. Genetik araştırmalar, epilepsinin altında yatan genetik varyasyonları aydınlatarak, bireyselleştirilmiş tedavilere yönelik temel bilgileri sağlayabilmektedir. Gelişen gen tedavisi ve gen editasyon teknolojileri, epilepsi tedavisinde yeni kapılar açmaktadır. Belirli genlerdeki değişiklikleri düzeltme veya düzenleme, epilepsiye karşı dirençli vakalarda umut verici bir çözüm olabilir.

Gelişimsel ve epileptik ensefalopatiler, erken çocukluk döneminde başlayan, nadir görülen epilepsi türleridir. Araştırmacılar, genetik epilepsinin en yaygın türlerinden biri olan CDKL5 eksikliği bozukluğu (CDD, CDKL5 Deficiency Disorder) için potansiyel bir tedavi hedefi belirlemişlerdir. CDD, nöbetlere ve gelişim bozukluğuna neden olan bir hastalıktır. Protein fosforilasyonunu sağlayan CDKL5 enzimini üreten bir genin fonksiyonunu kaybetmesi sonucunda oluşmaktadır. Spesifik olarak bu hastalığı hedef alan antiepileptik ilaçlar mevcut değildir. Nature dergisinde yayımlanan bu çalışmada araştırmacılar, kalsiyum kanalı Cav2.3'ü CDD için potansiyel bir terapötik hedef olarak tanımlamışlardır. Araştırmacılar, CDKL5 geninden yoksun fareleri incelemişlerdir. CDKL5 enziminin hedefi olan proteinleri taramak için fosfoproteomik adı verilen bir teknik kullanmışlardır ve hedef olarak voltaj kapılı Ca^{2+} kanalı Cav2.3'ü belirlemişlerdir. Cav2.3, kalsiyumun sinir hücrelerine girmesine, kalsiyumun hücreleri uyarmasına ve hücrelerin elektrik sinyallerini iletmelerine izin

vermektedir. Bu süreç sinir sisteminin düzgün çalışması için gereklidir, ancak sinir hücrelerine çok fazla kalsiyum gelmesi aşırı uyarılmaya ve nöbetlere neden olabilmektedir. Araştırmacılar daha sonra CDKL5 tarafından fosforile edilmediklerinde neler olduğunu görmek için kalsiyum kanallarının aktivitesini kaydetmişlerdir. Kanallar açılabilmiş, ancak kapanmaları çok daha uzun sürmüştür. Bu durum, kanalların içinden daha büyük ve daha uzun süreli akımların akmasına yol açmaktadır. Bu da hücrelere kalsiyum girişini sınırlamak için CDKL5'in gerekli olduğu anlamına gelmektedir. Bu sonuçlar, Cav2.3 aşırı aktivitesinin nöbetlere neden olabileceğini ve Cav2.3'ün inhibe edilmesinin semptomlara yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. (Leonard vd., 2022, Sampedro-Castañeda vd., 2023)

Çoğu insanın vücudunun her hücresinde aynı genetik bilgi bulunmaktadır. Bununla birlikte, fetal gelişim sırasında, genetik olarak farklı hücreler gelişebilir. Genetik olarak kusurlu bu hücreler, epilepsi gibi nörolojik hastalıklara neden olabilir. Genetik kusur, gelişimsel beyin malformasyonları ve epilepsi de dahil olmak üzere nörolojik bozuklukların bilinen bir nedenidir. Beyindeki kusurlu hücreler, genellikle fetal gelişim sırasında ortaya çıkan genetik değişikliklere bağlı olarak meydana geldiği düşünülen bir durumdur (Moog vd., 2020).

İnfantil epilepsinin 800'den fazla farklı genetik nedeni bulunmaktadır ve şiddeti açısından farklılık gösterse de hastaların birçoğu bebeklik döneminde benzer semptomlar göstermektedir. Epilepsinin nedenini belirlemeye yardımcı olmak amacıyla genetik testler yapılabilir, ancak kapsamlı testler her zaman rutin olarak gerçekleştirilmemektedir ve aileleri uzun süre bekletebilmektedir. The Lancet Neurology dergisinde yayımlanan bu uluslararası çalışma, dört ülkeden (İngiltere, ABD, Kanada ve Avustralya) 100'den fazla nedeni açıklanamayan nöbet geçiren bebeklerin genomlarını ve ebeveynlerini sıralayarak infantil epilepsi için erken ve geniş kapsamlı genom sıralamanın potansiyel gücünü daha iyi anlamayı amaçlamaktadır. Araştırmacılar, ilk kez hızlı genom sıralama (rGS) metodu kullanarak hızlandırılmış genetik teşhisin etkilerini incelediler. Hızlı genom sıralama, bir kişinin DNA'sındaki herhangi

bir değişikliği araştırarak tıbbi durumu açıklayabilecek analizleri gerçekleştirir ve bütün genomu inceler. Çalışmaya katılan tüm çocuklar arasında, vakaların neredeyse yüzde 90'ına tanı kondu ve tedavi seçenekleri sunuldu. Bu çalışmada hem biyolojik anne-baba hem de bebek, 'trio' sıralama olarak adlandırılan rGS'ye tabi tutuldu. Bu sıralama, çocuklardaki gen değişikliklerinin genetik olarak miras alınıp alınmadığını veya çocuğa özgü olup olmadığını daha hızlı anlamak için yapılan bir sıralama yöntemidir. Elde edilen bulgular, epilepsi geçiren bebeklerin klinik bakımından hızlı genom sıralama uygulamanın uygulanabilirliğini desteklemektedir. Hızlı genetik teşhisin klinik, yaşam kalitesi ve ekonomik sonuçları iyileştirmedeki rolünü daha fazla değerlendirmek için uzun vadeli takip gereklidir. Bu sonuçlar, ailelerin yaşamlarını ve gelecekteki aile planlamalarını nasıl etkileyebileceğini anlamaları için önemlidir (D'Gama vd., 2023).

Siklin bağımlı kinaz benzeri 5 (CDKL5), nöronal gelişimi ve nöronal işlevi düzenlemek için n beyinde bulunan bir serin-treonin kinazdır. CDKL5 genindeki mutasyonlar, ciddi bir nrogeleşimsel durum olan CDKL5 eksikliği bozukluğuna (CDD) neden olur. Bu hastalarda en belirgin olarak görünen bulgu erken başlangıçlı epilepsidir. Bununla birlikte, CDD'nin fare modellerinde spontan nöbetler bildirilmemiştir, bu da insan-fare farklılıkları ve CDKL5'in erken doğum sonrası beyindeki rolleri hakkında hayati soruları gündeme getirmektedir. İlk olarak yenidoğan farelerde video kaydıyla birlikte kablosuz bir telemetri sistemi aracılığıyla elektroensefalografik (EEG) aktiviteler ölçülmüştür. CDKL5'i olmayan fareler, özellikle doğum sonrası 12. günde (P12) spike dalgalar ve iktal davranışlarla birlikte spontan epileptik EEG deşarjlar sergilemiştir. Bu epileptik ani artışlar P14'ten sonra ortadan kaybolmuştur. Daha sonra, farklı gelişim zaman noktalarında CDKL5'i olmayan farelerin dorsal hipokampüsünde ve motor korteksinde bir transkriptom profili oluşturulmuş, epileptik aktivitelere paralel olarak gen ekspresyonunda yaşa bağlı ve beyin bölgesine özgü birçok değişiklik gösterilmiştir. Bu çalışmanın bulguları, CDD'nin fare modelinde erken başlangıçlı nöronal hipereksitabilitiyi ortaya koymakta ve CDD etiyolojisi ile inatçı

neonatal epilepsiyi iyileştirmek için potansiyel moleküler hedefler hakkında yeni bilgiler sağlamaktadır (Liao W., & Lee K. 2023).

International League Against Epilepsy (ILAE) / Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Derneği tarafından koordine edilen, şu ana kadar yapılan en kapsamlı genetik çalışma sayesinde, insan DNA'sında epilepsi gelişme riskini artıran bazı durumlar keşfedilmiştir. Nature Genetics'te yayımlanan bir araştırma, epilepsinin neden geliştiğine dair birçok bilgi sunmaktadır. Pek çok farklı türü bulunan epilepsinin genetik nedenli olabileceği ve bazen aileden geçebileceği bilinmektedir. Araştırmacılar, epilepsisi olan yaklaşık 30.000 kişiden oluşan çeşitli grupların DNA'sını, epilepsisi olmayan 52.500 kişinin DNA'sıyla karşılaştırmıştır. Farklılıklar, DNA'mızda epilepsi gelişiminde rol oynayabilecek alanları ortaya çıkarmıştır. Araştırmacılar, DNA'mızda epilepsiyle ilgili olduğu anlaşılan 26 farklı alan belirlemişlerdir. Bunların arasında 'genetik generalize epilepsi' (GGE) adı verilen belirli bir epilepsi türüne özgü 19 hastalık geninin de mevcut olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca bu DNA bölgelerinde muhtemelen epilepsiye katkıda bulunan 29 gene işaret edebilmişlerdir. Bilim insanları, farklı epilepsi türlerini, özellikle de fokal ve generalize epilepsileri karşılaştırırken genetik tablonun oldukça farklı olduğunu buldu. Sonuçlar ayrıca beynimizdeki nöronlar arasındaki boşluklar boyunca elektriksel uyarıyı taşıyan proteinlerin genel epilepsi türleri için risklerin bir kısmını oluşturduğunu da ortaya koymuştur.

Epilepside rol oynayan, yakın zamanda tanımlanan iyon kanalı ailelerinden biri, hiperpolarizasyonla aktive edilen, siklik nükleotid kapılı kanallar veya HCN kanallarıdır. HCN kanalları, dört gen tarafından kodlanan tetramerik voltaj kapılı iyon kanallarıdır: HCN1, HCN2, HCN3 ve HCN4. HCN kanalları, I_h olarak adlandırılan seçici olmayan bir katyon iletkenliğini geçtikleri beyinde geniş çapta eksprese edilir. HCN kanalları beyinde ve kalpte önemli roller oynar, dinlenme membran potansiyelini ayarlamaya ve sinaptik entegrasyonu modüle etmeye yardımcı olan 'kalp pili' görevi görür. HCN kanallarının disfonksiyonunu veya düzensizliğini epilepsi ile ilişkilendiren çok sayıda kanıt vardır. Bu kanalların nöronal membran potansiyelini stabilize etme ve senkronize nöronal

aktiviteyi modüle etmedeki anahtar rolleri göz önüne alındığında, bu şaşırtıcı olmayan bir sonuçtur. HCN1 kanalları, nöronal uyarılabilirliği ve senkronizasyonu ayarlama ve stabilize etmede anahtar rol oynamalarına olanak tanıyan benzersiz lokalizasyona ve biyofiziksel özelliklere sahiptir. Kanal disfonksiyonu yoluyla bu özelliklerin bozulması, nöronal aşırı uyarılabilirliğe ve hipersenkron ateşlemeye yol açabilir ve bu da daha sonra epilepsiye neden olabilir. Ayrıca, HCN1 kanalları beyin gelişimi sırasında eksprese edilir ve Ih'nin bu kanallardan geçişi kritik gelişimsel işlevler oynar. Bu nedenle, HCN1 işlev bozukluğunun normal gelişimde ciddi bozulmalara neden olarak gelişimsel bozukluklara yol açması şaşırtıcı değildir (Bleakley LE, & Reid CA., 2024).

Epilepsi Tedavisinde Ketojenik Diyet

Yapılan bir çalışmada araştırmacılar, ketojenik diyetin insan bağırsak mikrobiyomunda (sindirim sisteminde yaşayan trilyonlarca bakteri ve diğer mikroorganizmalardan oluşan topluluk) farelerde nöbetlere karşı koruma sağlayabilecek değişikliklere neden olduğunu göstermektedir. Diyetle ilişkili bağırsak mikrobiyotasının fareleri nöbetlere karşı koruyup korumayacağını ölçmek için diyet uygulayan pediatrik epilepsi hastalarından alınan numuneler farelere nakledilmiştir. Çalışma, diyetten bir ay sonra toplanan hastalardan nakil alan farelerin, ketojenik diyet öncesi nakil alan farelere göre nöbetlere karşı daha dirençli olduğunu bulmuştur. Bu çalışma, pediatrik epilepsi hastaları için yeni mikrobiyom bazlı tedavilerin bulunmasına yönelik bir adım olarak umut vaat etmektedir. Yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı ketojenik diyetin, özellikle epilepsili çocuklarda, daha da özellikle birinci basamak nöbet önleyici ilaçlara yanıt vermeyenlerde nöbetlerin kontrol altına alınmasına yardımcı olduğu bilinmektedir. Ketojenik diyet, birincil nöbet önleyici seçenek olarak önerilmez; çünkü hastalar genellikle gıda alımlarındaki ciddi değişikliklerden hoşlanmazlar veya katı gereklilikler ve mide bulantısı, kabızlık ve yorgunluk gibi potansiyel yan etkiler nedeniyle diyete bağlı kalmakta zorluk çekerler. Ketojenik diyetin epilepsiye karşı tam olarak nasıl koruma sağladığı

belirsizliğini korumaktadır. Bağırsak mikrobiyomu, diyetin konak metabolizması, sinirsel aktivite ve davranış üzerindeki etkilerine aracılık etmede tamamlayıcı bir rol oynar. Bu araştırma, dirençli epilepsisi olan çocuklar üzerinde yapılan bir tedavi çalışmasından, gnotobiyotik farelerde yapılan fonksiyonel testlerle birlikte, klinik ketojenik diyet rejimlerinin bağırsak mikrobiyomunun işlevini, nöbet korumasına katkıda bulunabilecek şekillerde değiştirdiğine dair kanıtlar sunmaktadır. Dirençli epilepsisi olan 10 çocukta, klasik ketojenik diyet rejimlerine başlamadan kısa bir süre önce ve klasik ketojenik diyet rejimlerine uyulduktan yaklaşık 1 ay sonra mikrobiyom kompozisyonu ve fonksiyonu değerlendirilmiştir. İnsan ketojenik diyet ile ilişkili mikrobiyomunun farelere aktarılması, beyin transkriptomik değişiklikleriyle ilişkili olan nöbet korumasında mikrobiyotaya bağlı artışları ortaya çıkarmıştır. Farelerde bağırsak mikrobiyotasının, nöbet duyarlılığını düzenlediği görülmüştür (Olson vd., 2018).

Sonuç

Epilepsi tedavisindeki yeni trendler, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve nöbet kontrolünü iyileştirmek adına umut verici gelişmeler sunmaktadır. Son yıllarda, insanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda ortaya çıkan yeni trendler hem insan sağlığı hem de veteriner hekimlik alanında tedavi yöntemlerinde önemli gelişmelere yol açmıştır. Epilepsi tedavisindeki yeni trendler, insanlar ve hayvanlar arasında köprü kurarak, her iki dünyada da etkili ve özelleştirilmiş çözümler sunmaktadır. Epilepsi tedavisinde yeni nesil AEİ'ler, nöromodülasyon teknikleri, genetik düzenleme ve özel beslenme yöntemleri gibi çoklu yaklaşımlar önemli kazanımlar sunmaktadır. Gelecekte multidisipliner entegrasyon, tedaviye dirençli vakalar için umut verici bir yol sunacaktır.

Kaynaklar

Ak Sonat F. (2008). Deneysel epilepside çinkonun rolü üzerine topiramat tedavisinin etkilerinin araştırılması, Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Bleakley, L.E. & Reid C.A. (2024). HCN1 epilepsy: From genetics and mechanisms to precision therapies. *J Neurochem* 168(12):3891-3910. doi: 10.1111/jnc.15928.

Boon, P., De Cock, E., Mertens, A. & Trinka, E. (2018). Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response. *Curr Opin Neurol*. 31(2):198-210. doi: 10.1097/WCO.0000000000000534.

González, H.F.J., Yengo-Kahn, A., & Englot, D.J. (2019). Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am*. 30(2):219-230. doi: 10.1016/j.nec.2018.12.005.

Haneef, Z., & Skrehot, H.C. (2023). Neurostimulation in generalized epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 64(4):811-820. doi: 10.1111/epi.17524.

Leonard, H. et al. (2022). CDKL5 deficiency disorder: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 21, 563–576.

Liao, W. & Lee, K. (2023). CDKL5-mediated developmental tuning of neuronal excitability and concomitant regulation of transcriptome. *Hum Mol Genet*. 17;32(23):3276-3298. doi: 10.1093/hmg/ddad149.

Markert, M.S.& Fisher, R.S. (2019). Neuromodulation - Science and Practice in Epilepsy: Vagus Nerve Stimulation, Thalamic Deep Brain Stimulation, and Responsive NeuroStimulation. *Expert Rev Neurother*. 19(1):17-29.doi: 10.1080/14737175.2019.1554433.

Mesraoua, B., Brigo, F., Lattanzi, S., Abou-Khalil, B., Al Hail, H., & Asadi-Pooya, A. (2023). Drug-resistant epilepsy: Definition, pathophysiology, and management. *J Neurol Sci.*, 15:452:120766. doi: 10.1016/j.jns.2023.120766.

M D'Gama, A., Mulhern, S., Sheidley, B.R., Boodhoo, F., Buts, S., Chandler N.J. et al. (2023). Evaluation of the feasibility, diagnostic yield, and clinical utility of rapid genome sequencing in infantile epilepsy (Gene-STEPS): an international, multicentre, pilot cohort study. *Lancet Neurol.* 22(9):812-825. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00246-6.

Moog, U., Felbor, U., Has, C. & Zirn, B. . (2020). Disorders Caused by Genetic Mosaicism. *Dtsch Arztebl Int* 21;116(8):119-125. doi: 10.3238/arztebl.2020.0119. PMID: 32181732; PMCID: PMC7081367.

Olson C.A., Vuong H.E., Yano J.M., Liang Q.Y., Nusbaum D.J., & Hsiao E.Y. (2018). The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell.* 14;173(7):1728-1741.e13. doi: 10.1016/j.cell.2018.04.027.

Rivadulla, C., Pardo-Vazquez, J.L. de Labra, C., Aguilar, J., Suarez, E., Paz, C., Álvarez-Dolado, M. & Cudeiro, J. (2023). Transcranial static magnetic stimulation reduces seizures in a mouse model of Dravet syndrome. *ExpNeurol.* 370:114581. doi:10.1016/j.expneurol.2023.114581.

Sampedro-Castañeda, M., Baltussen, L.L., Lopes, A.T. et al. (2023). Epilepsy-linked kinase CDKL5 phosphorylates voltage-gated calcium channel Cav2.3, altering inactivation kinetics and neuronal excitability. *Nat Commun* 14, 7830 <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43475-w>.

Wahab, A. (2010). Difficulties in Treatment and Management of Epilepsy and Challenges in New Drug Development. *Pharmaceuticals (Basel)*, 5;3(7):2090-2110. doi: 10.3390/ph3072090.

World Health Organization. (2023). Epilepsy. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

Xue, T., Chen, S., Bai, Y., Han, C., Yang, A., & Zhang J. (2022). Neuromodulation in drug-resistant epilepsy: A review of current knowledge. *Acta Neurol Scand.*, 146(6):786-797. doi: 10.1111/ane.13696.

BÖLÜM 15 THE IMPACT OF ORAL HEALTH ON THE PERFORMANCE OF SKI ATHLETES

Hatice DUYMUŞ¹
Muhammed Mustafa İLÇİN²

1. INTRODUCTION

Recent studies indicate that oral health plays a decisive role in athletic performance, recovery processes, and training continuity, particularly among elite and endurance athletes (Needleman et al., 2015). It is emphasized that oral and periodontal diseases should be considered not merely as localized health problems, but as systemic factors that indirectly influence sports performance (Petersen & Ogawa, 2012).

In endurance sports performed under high-intensity, long duration, and cold environmental conditions such as cross country skiing and Biathlon the physiological and psychophysiological stress experienced by athletes is considerable (Holmberg et al., 2007). In this context, oral health problems are reported to increase the overall physiological burden, reduce exercise tolerance, prolong recovery processes, and ultimately become a performance-limiting factor (Needleman et al., 2015).

2. Oral Health Problems: Systemic Inflammation, Recovery, and Performance Mechanisms

Chronic oral pathologies such as dental caries, gingivitis, and periodontitis are not confined to the oral cavity. Rather, they may trigger systemic inflammatory responses (Genco & Borgnakke, 2013). In particular, periodontal diseases are associated with an increased pathogenic bacterial load, which enhances the release of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) into the circulation, leading to elevated levels of C-reactive protein (CRP) (D'Ercole et al., 2018; Petersen & Ogawa, 2012).

Changes in hematological parameters constitute another important component of the exercise response. It has been demonstrated in an experimental diabetes model that regular treadmill exercise can significantly affect certain blood parameters (Ceylan et al., 2023). This finding supports the notion that the systemic burden induced by chronic oral inflammation may indirectly influence performance physiology not only through cytokine mediated pathways, but also via circulatory and hematological indicators.

¹Niğde Ömer Halisdemir University, Faculty of Sport Sciences, Graduate School of Health Sciences.
Orcid: 0009-0008-6803-6030

²Niğde Ömer Halisdemir University, Faculty of Sport Sciences, Graduate School of Health Sciences.
Orcid: 0009-0009-6340-1702

In endurance athletes, chronic low grade inflammation has been shown to suppress muscle protein synthesis (Pedersen & Febbraio, 2008), impair mitochondrial function (Gleeson et al., 2011), and prolong post exercise recovery time (Smith, 2000). Within this framework, inflammation originating from oral health problems may exert indirect yet physiologically meaningful effects on the effective utilization of $\text{VO}_{2\text{max}}$, submaximal exercise economy, and tolerance to training loads (Needleman et al., 2015; Gleeson et al., 2011).

3. Pain and Neurophysiological/Cognitive Load: Attention, Perceived Exertion, and In-Competition Performance

It has been reported that oral pain and infections generate continuous afferent stimulation of the central nervous system, thereby increasing neurophysiological and cognitive load (De la Cruz et al., 2017). Chronic dental pain may suppress cognitive performance due to its adverse effects on the prefrontal cortex and attentional networks. It can reduce attention and concentration capacity, elevate perceived exertion levels, and exacerbate psychological stress and anxiety responses (De la Cruz et al., 2017).

At the level of the central nervous system, the sustainability of cognitive performance is associated not only with pain perception but also with the effects of inflammation and oxidative stress on neural tissues. In an experimental study using a streptozotocin induced diabetes model, increased oxidative stress and proinflammatory cytokine expression were demonstrated in hippocampal tissue, while curcumin administration was reported to improve these parameters (Özsan et al., 2025).

In skiing disciplines, performance determining phases such as technical descents, balance-demanding transitions, and the shooting stage in biathlon require high levels of attention, motor planning, and fine motor control (Higginson, 2002; Holmberg et al., 2007). Therefore, attention disruption caused by oral pain may lead to motor errors during critical moments of competition, reduced shooting accuracy, and overall performance decrements (De la Cruz et al., 2017).

4. Occlusion, Temporomandibular Joint Dysfunction, and Postural Control: Neuromuscular Efficiency

Neuromuscular connections between dental occlusion and postural control have been demonstrated through posturographic and electromyographic (EMG) studies (Cuccia & Caradonna, 2009). Malocclusion and temporomandibular joint (TMJ) dysfunction have been reported to alter cervical muscle activation patterns, negatively affect scapular stability, and disrupt balance and proprioceptive feedback (Cuccia & Caradonna, 2009).

Although force production in cross-country skiing primarily originates from the lower extremities, the effective transmission of this force depends on the stability of the upper segments of the kinetic chain, including the trunk, neck, and head (Holmberg et al., 2007). In this context, dental and TMJ related problems that disrupt the jaw, neck, trunk relationship may

indirectly impair propulsion efficiency, balance control, and postural stability (Cuccia & Caradonna, 2009).

5. Mouth Breathing in Cold Environments, Dental Risks, and Training Continuity

The execution of winter sports such as cross-country skiing and biathlon in cold, windy, and low-humidity environments constitutes a significant environmental risk factor for oral health (Rafferty et al., 2019). During high intensity exercise, increased mouth breathing has been reported to reduce salivary flow rate, disrupt oral pH balance, and increase the risk of dental enamel demineralization (Rafferty et al., 2019).

A reduction in the protective functions of saliva such as mechanical cleansing, buffering capacity, and remineralization combined with carbohydrate-rich athlete nutrition, further increases the risk of dental caries and enamel erosion (Needleman et al., 2015; Rafferty et al., 2019). Over the long term, this process may result in oral pain, infection development, and subsequent declines in athletic performance (Needleman et al., 2015).

Studies conducted on elite athletes report that poor oral and dental health is associated with a higher incidence of upper respiratory tract infections, an increased number of days missed from training and competition, and elevated levels of perceived fatigue and malaise (Needleman et al., 2015). Considering the high volume and high-intensity training loads applied throughout the season in cross country skiing and biathlon, oral health problems are regarded as a significant risk factor threatening training continuity (Needleman et al., 2015).

6. Oral and Dental Health Practice Recommendations Specific to Biathlon and Ski Athletes

In biathlon and cross country skiing athletes, oral and dental health should be considered an integral component of pre-season medical assessments (Ashley et al., 2014; Needleman et al., 2015). Within this framework, systematic evaluation is recommended for the presence of dental caries, gingivitis, and periodontitis; temporomandibular joint (TMJ) function; occlusion and bite relationships. As well as previous histories of oral infection and pain (Ashley et al., 2014). Treating chronic oral infection foci identified during the pre-season before entering periods of intensive training is of critical importance for reducing systemic inflammatory burden, lowering the risk of upper respiratory tract infections, and maintaining training continuity (Needleman et al., 2015; Petersen & Ogawa, 2012).

The cold, windy, and low humidity environmental conditions typical of winter sports impose additional physiological stress on the oral mucosa and dental tissues (Rafferty et al., 2019). Increased mouth breathing during high intensity exercise has been reported to reduce salivary flow rate and disrupt oral pH balance, thereby increasing the risk of enamel demineralization, dental caries, and erosion (Rafferty et al., 2019). Therefore, preventive strategies for cold environment athletes should include breathing awareness training aimed at reducing mouth breathing, the use of equipment that partially protects the face and oral region,

adequate post exercise hydration, and salivary flow supporting practices such as the use of sugar free chewing gum (Rafferty et al., 2019; Needleman et al., 2015).

Frequent and repeated carbohydrate intake, which constitutes a component of performance nutrition in endurance athletes particularly the intensive use of sugar containing gels and beverages has been identified as a major factor increasing the risk of dental caries and enamel erosion (Ashley et al., 2014; Needleman et al., 2015). In this context, rinsing the mouth with water after consuming sugary products, avoiding immediate tooth brushing following acidic beverages, and systematically ensuring oral hygiene after training are recommended (Rafferty et al., 2019; Petersen & Ogawa, 2012). In this way, a practical balance can be established between performance nutrition and dental protection (Ashley et al., 2014).

During the shooting phase in biathlon, controlled breathing techniques may support motor control by reducing jaw tension and the tendency to clench the teeth, in addition to promoting cardiorespiratory stabilization (Higginson, 2002; De la Cruz et al., 2017). In particular, the implementation of end-expiratory shooting routines combined with jaw relaxation has been reported to enhance shooting accuracy and technical consistency (Higginson, 2002). Conversely, excessive tooth clenching and overactivation of the jaw muscles may negatively affect TMJ function and postural control (Cuccia & Caradonna, 2009). Therefore, integrating breathing control, jaw relaxation, and postural coordination into technical and shooting training is important for both performance outcomes and long term oral jaw health (Cuccia & Caradonna, 2009; De la Cruz et al., 2017).

In ski and biathlon athletes, postural control is a critical performance determinant for the effective transmission of force along the kinetic chain and the maintenance of technical efficiency (Holmberg et al., 2007). In light of evidence demonstrating neuromuscular and proprioceptive connections between occlusion and postural control, it is recommended that occlusion posture relationships be evaluated through collaboration among dentists, physiotherapists, and sport scientists. Where necessary, the use of individualized night guards or protective appliances, along with cervical and core stabilization exercises supported by dental awareness and jaw relaxation strategies, may be considered (Cuccia & Caradonna, 2009; Ashley et al., 2014). This multidisciplinary approach may contribute to balancing the load placed on the temporomandibular joint and cervical region, thereby reducing injury risk and enhancing technical movement efficiency (Cuccia & Caradonna, 2009).

In biathlon and ski athletes with intensive competition and travel schedules, neglecting dental pain or oral infections that develop during the season may lead to increased systemic inflammation, elevated perceived fatigue, and performance decrements (Needleman et al., 2015). Accordingly, the planning of periodic, short duration dental check-ups throughout the season, early reporting of pain and infection symptoms, and the implementation of necessary clinical interventions while considering training load and recovery processes are of particular importance (Needleman et al., 2015; Petersen & Ogawa, 2012). Athlete education and awareness programs are regarded as fundamental components of the sustainable maintenance of oral and dental health. Regular education on the relationship between oral health,

performance, and recovery; the risks associated with mouth breathing in cold environments; and the importance of daily preventive habits (oral hygiene, hydration, and post nutrition care) has been reported to enhance the effectiveness of preventive strategies (Ashley et al., 2014; Rafferty et al., 2019).

7. Oral and Dental Health Practice Recommendations for Alpine Ski Athletes

Alpine skiing is a discipline characterized by high speeds, hard surface contact, and frequent sudden falls, placing it among sports with a high risk of orofacial trauma (Bahr & Krosshaug, 2005; Flørenes et al., 2009). A substantial proportion of head, neck, and facial injuries has been reported to occur during high speed loss of balance and falls (Spörri et al., 2017). Therefore, pre-season dental assessments in alpine ski athletes should not be limited solely to caries and periodontal status, but should also encompass morphological and functional factors that predispose athletes to dental trauma. The position and protrusion of the anterior teeth, occlusion and bite relationships, previous dental or maxillofacial trauma, and temporomandibular joint (TMJ) function should be evaluated in detail (Knapik et al., 2007; Ashley et al., 2014). Given the magnitude of trauma energy associated with high-speed skiing, planning preventive strategies during the pre season is critical for preventing performance decrements and interruptions in training (Flørenes et al., 2009).

Alpine skiing competitions are often conducted at high altitude, under low temperature and strong wind conditions. These environmental factors have been reported to alter breathing patterns, increase mouth breathing, and impose additional stress on oral tissues (Spörri et al., 2017; Walsh, 2019). The combined effects of high altitude and cold exposure may lead to oral mucosal dryness, reduced salivary flow, and an increased risk of enamel demineralization (Petersen & Ogawa, 2012; Walsh, 2019). Accordingly, ensuring adequate hydration before training and competition, moisturizing the oral cavity with water following cold and wind exposure, and implementing breathing awareness strategies aimed at reducing prolonged mouth breathing are recommended (Spörri et al., 2017). These practices may help mitigate the adverse effects of alpine skiing specific environmental stressors on oral health.

Technical performance in alpine skiing requires an efficient kinetic chain between the lower extremities, the core, and the cervical region. During high-speed turns and sudden loading phases, head neck stability plays a decisive role in overall postural control (Bahr & Krosshaug, 2005; Spörri et al., 2017). Considering the relationship between the stomatognathic system (jaw, teeth, and masticatory muscles) and posture, the assessment of tooth clenching tendencies (bruxism like behavior), monitoring excessive jaw muscle tone, and when indicated the prescription of individualized night guards may contribute to balancing cervical loading and supporting postural stability (Cuccia & Caradonna, 2009; Ashley et al., 2014).

Because alpine skiing is characterized by short duration but high intensity efforts, athletes may frequently consume carbohydrate rich and acidic foods and beverages. This nutritional pattern, particularly during dense competition periods, increases the risk of dental erosion and caries (Needleman et al., 2015; Walsh, 2019). Therefore, rinsing the mouth with

water after consuming sugary or acidic drinks, avoiding tooth brushing immediately following acidic exposure, and supporting salivary flow through the use of sugar free chewing gum are recommended (Needleman et al., 2015). Such strategies facilitate a more practical balance between alpine skiing performance demands and the preservation of oral and dental health.

In high risk disciplines such as alpine skiing, protective approaches against dental trauma require specific structuring. Given that falls frequently involve the head, neck, and facial regions, thereby increasing the risk of dental injury (Spörri et al., 2017), the use of individualized mouthguards should be considered in high-risk athletes. In addition, athletes with anterior restorations, enamel weakness, or a history of dental trauma should be closely monitored, and post trauma early dental intervention protocols should be established during the pre season (Knapik et al., 2007; Ashley et al., 2014). Protective mouthguards have been shown in various sports to reduce the incidence of dental trauma and trauma related performance loss, and their applicability is increasingly emphasized in high risk disciplines such as alpine skiing (Knapik et al., 2007; Ashley et al., 2014).

The intensive competition and training schedules typical of alpine skiing may allow minor oral problems to progress over time into systemic inflammation, pain, and performance decline if neglected (Needleman et al., 2015). Dental pain and infections that are ignored during the season have been associated with increased perceived fatigue and a greater number of missed training days (Ashley et al., 2014). Accordingly, planning brief, targeted, and regular dental check ups throughout the season; encouraging early reporting of symptoms such as dental pain, sensitivity, and jaw fatigue; and scheduling dental treatments in alignment with training and competition loads should be regarded as fundamental practices supporting performance continuity (Needleman et al., 2015).

Finally, contemporary athlete health frameworks emphasize that oral and dental health should be viewed not merely as a domain requiring treatment, but as an integral, performance supporting component of holistic athlete care (Ashley et al., 2014; Needleman et al., 2015). In this respect, regular education is recommended to inform athletes about the effects of oral infections on systemic inflammation and performance, dental risks associated with cold environments and mouth breathing, and the importance of daily preventive habits. Overall, when oral and dental health practices for alpine ski athletes are planned with consideration of trauma risk, environmental stressors, and high mechanical loads, they may become a strategic factor that indirectly yet meaningfully supports performance continuity (Needleman et al., 2015; Spörri et al., 2017).

Oral and Dental Health Practice Recommendations Specific to Cross Country Skiers

Cross country skiing is defined as one of the sports disciplines with the highest aerobic capacity requirements (Saltin & Åstrand, 1967; Holmberg, 2015). During prolonged and high volume exercise, increased ventilation rates and a tendency toward mouth breathing may lead to reduced salivary flow and drying of oral tissues (Walsh, 2019). Studies in cross-country

skiers have reported that minute ventilation reaches very high values during competition and intensive interval training, thereby increasing the risk of oral dryness (Holmberg et al., 2007). Accordingly, ensuring adequate hydration before training and competition, moisturizing the oral cavity with water or neutral pH solutions after prolonged exertion, and implementing breathing awareness strategies aimed at reducing mouth breathing are recommended. These approaches may contribute to the protection of oral tissues under high aerobic stress (Needleman et al., 2015; Holmberg, 2015).

Cross country skiing competitions are frequently conducted in cold, low humidity, and windy environments, typically ranging from -15 °C to 0 °C. Cold air inhalation has been shown to exert irritative effects on the airways and oral mucosa, particularly in endurance athletes (Koskela, 2007). Studies involving cross-country skiers have reported that exposure to cold air increases mouth breathing, thereby elevating the risk of oral mucosal dryness and sensitivity (Sue Chu, 2012). Therefore, systematic planning of hydration before and after exercise in cold environments, along with practices aimed at maintaining oral moisture balance (e.g., water rinsing, neutral pH approaches), may help limit the adverse effects of cold environmental stress on oral health (Petersen & Ogawa, 2012).

Because daily energy expenditure in cross-country skiers is extremely high, frequent carbohydrate intake becomes essential for performance during competitions and periods of intensive training (Burke et al., 2001; Holmberg, 2015). However, frequent consumption of carbohydrate-based and acidic sports drinks has been identified as a major factor increasing the risk of dental erosion (Needleman et al., 2015). For this reason, delaying tooth brushing after the consumption of sugary or acidic beverages, rinsing the mouth with water, increasing salivary flow through the use of sugar free chewing gum, and the regular use of fluoride or remineralizing agents are recommended. In this way, a more practical balance can be established between performance nutrition requirements and dental protection (Rafferty et al., 2019; Holmberg, 2015).

During high intensity interval segments, prolonged uphill sections, and competition-related stress, involuntary activation of the jaw muscles and tooth clenching behaviors may develop. In endurance athletes, such responses have been associated with psychophysiological stress and central fatigue (Cuccia & Caradonna, 2009; Walsh, 2019). Accordingly, regular assessment of tooth clenching tendencies in cross country skiers, the use of individualized night guards when indicated, and the integration of breathing-, relaxation and awareness based practices into training programs may contribute to balancing jaw and cervical region stress associated with prolonged endurance loading (Cuccia & Caradonna, 2009).

Periodontal diseases and chronic oral infections may adversely affect endurance performance by increasing systemic inflammatory responses beyond localized inflammation. Proinflammatory cytokines released from periodontal tissues (e.g., IL-6, TNF- α) may enter the circulation and contribute to the maintenance of low grade chronic inflammation (Chapple & Genco, 2013). In endurance athletes, increased inflammatory burden has been associated with prolonged recovery time, elevated perceived exertion, and reduced tolerance to training loads

(Meeusen et al., 2013). Elite athletes presenting signs of periodontal inflammation have reported performance limiting symptoms such as pain, fatigue, and impaired concentration (Ashley et al., 2015). In athletes exposed to high aerobic loading, such as cross country skiers, increased systemic inflammation may delay muscle recovery and contribute to performance fluctuations throughout the season (Gleeson, 2007). Therefore, maintaining periodontal health is of critical importance not only for oral hygiene, but also for supporting performance continuity.

The long competitive season and high training volume characteristic of cross country skiing create conditions under which the cumulative effects of oral health problems may become pronounced. Epidemiological data indicate that the prevalence of dental caries and periodontal disease is higher in elite athletes than in the general population (Needleman et al., 2015). Within this framework, comprehensive pre season dental examinations, the scheduling of short-interval preventive check ups during the season, and the timing of dental treatments outside periods of intense competition are recommended. This approach may contribute both to the prevention of acute dental problems and to the maintenance of training and competition continuity (Solleveld et al., 2015). Moreover, raising athlete awareness regarding the effects of oral health on performance enhances the effectiveness of preventive strategies. It has been reported that a substantial proportion of athletes are insufficiently aware of the relationship between oral health problems and performance (Needleman et al., 2013). Accordingly, educational programs should emphasize the links between oral health and systemic inflammation, the effects of cold environments and mouth breathing on oral tissues, and the contribution of simple daily preventive habits to performance. Such education may help establish sustainable behavioral foundations for reducing performance decrements associated with oral inflammation (Ashley et al., 2015).

Conclusion

Oral health in ski athletes should not be regarded merely as a localized health issue. Rather, it represents a strategic performance component that influences recovery, attention, and performance continuity. Periodontal diseases and chronic oral infections may increase systemic inflammation, thereby delaying muscle repair and recovery processes. This, in turn, may reduce tolerance to training loads during high volume training periods and contribute to performance fluctuations.

The neurophysiological burden imposed by oral pain and infections may impair attention, concentration, and fine motor control, leading to technical errors during critical moments of competition, reduced shooting accuracy in biathlon, and overall performance decrements. In addition, occlusion- and temporomandibular joint–related problems may disrupt postural control and the efficiency of the kinetic chain.

In cold and low humidity environments, increased mouth breathing reduces salivary flow and disrupts oral pH balance, thereby elevating the risk of dental caries and erosion. Frequent consumption of carbohydrate-rich and acidic beverages further exacerbates these

risks. Therefore, systematic assessment of oral and dental health through pre-season screening, continuous monitoring throughout the season, and integration of oral health education into athlete support programs constitute a fundamental approach that not only reduces health related risks but also strengthens the sustainability of athletic performance in skiing disciplines.

REFERENCES

- Ashley, P., Di Iorio, A., Cole, E., Tanday, A., & Needleman, I. (2015). Oral health of elite athletes and association with performance: A systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 49(1), 14-19.
- Ashley, P., Di Iorio, A., Cole, E., Tanday, A., & Needleman, I. (2014). Oral health of elite athletes and association with performance: A systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 48(7), 561-566.
- Bahr, R., & Krosshaug, T. (2005). Understanding injury mechanisms: A key component of preventing injuries in sport. *British Journal of Sports Medicine*, 39(6), 324-329.
- Burke, L. M., Cox, G. R., Culmings, N. K., & Desbrow, B. (2001). Guidelines for daily carbohydrate intake: Do athletes achieve them? *Sports Medicine*, 31(4), 267-299.
- Ceylan C Özsan M Dönmez N The Effects of Regular Treadmill Exercise on Some Blood Parameters in Diabetes Mellitus. *Harran Univ Vet Fak Derg* 2023 12(1):112-117 doi:10.31196/huvfd.1281402
- Chapple, I. L. C., & Genco, R. (2013). Diabetes and periodontal diseases: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(14), S106-S112.
- Cuccia, A. M., & Caradonna, C. (2009). The relationship between the stomatognathic system and body posture. *Clinics*, 64(1), 61-66.
- D'Ercole, S., Catamo, G., & Piccolomini, R. (2018). Diagnosis in periodontology: A further aid through microbiological tests. *Critical Reviews in Microbiology*, 44(4), 441-450.
- De la Cruz, M., Poveda, R., & Bagan, J. V. (2017). Oral pain and cognitive impairment: An update. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 31(4), 337-346.
- Flørenes, T. W., Bere, T., Nordsletten, L., Heir, S., & Bahr, R. (2009). Injuries among male and female World Cup alpine skiers. *British Journal of Sports Medicine*, 43(13), 973-978.
- Genco, R. J., & Borgnakke, W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontology* 2000, 62(1), 59-94.
- Gleeson, M. (2007). Immune function in sport and exercise. *Journal of Applied Physiology*, 103(2), 693-699.
- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., & Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(9), 607-615.
- Higginson, B. K. (2002). Performance optimization in biathlon: The effects of fatigue and shooting technique on accuracy. Doctoral dissertation, University of Alberta, Canada.
- Holmberg, H. C., Rosdahl, H., & Svedenhag, J. (2007). Lung function, arterial saturation and oxygen uptake in elite cross country skiers. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 17(4), 437-444.
- Holmberg, H.-C. (2015). The elite cross-country skier provides unique insights into human exercise physiology. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 25(S4), 100-109.
- Holmberg, H.-C., Rosdahl, H., & Svedenhag, J. (2007). Lung function, arterial saturation and oxygen uptake in elite cross country skiers. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39(5), 789-798.
- Knapik, J. J., Marshall, S. W., Lee, R. B., Darakjy, S. S., Jones, S. B., Mitchener, T. A., & Jones, B. H. (2007). Mouthguards in sport activities: History, physical properties and injury prevention effectiveness. *Sports Medicine*, 37(2), 117-144.

- Meeusen, R., et al. (2013). Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome. *European Journal of Sport Science*, 13(1), 1-24.
- Needleman, I., Ashley, P., Fine, P., Haddad, F., Loosemore, M., de Medici, A., Donos, N., & Wilson, C. (2013). Oral health and elite sport performance. *British Journal of Sports Medicine*, 47(1), 3-7.
- Needleman, I., Ashley, P., Fine, P., Haddad, F., Loosemore, M., de Medici, A., Donos, N., Newton, T., & Porter, S. (2015). Oral health and elite sport performance. *British Journal of Sports Medicine*, 49(1), 3-6.
- Needleman, I., et al. (2015). Poor oral health and performance in elite athletes. *British Journal of Sports Medicine*, 49(1), 3-4.
- Özsan M Saygılı Düzova Ü Dönmez N 2025 Neuroprotective role of curcumin on the hippocampus against the oxidative stress and inflammation of streptozotocin induced diabetes in rats *Metabolic Brain Disease* 40:24 doi:10.1007/s11011-024-01438-0
- Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2008). Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological Reviews*, 88(4), 1379-1406.
- Petersen, P. E., & Ogawa, H. (2012). The global burden of periodontal disease: Towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontology 2000*, 60(1), 15-39.
- Rafferty, J., Renshaw, D., & Owens, D. J. (2019). The influence of exercise and environmental conditions on salivary flow and oral health in athletes. *Sports Medicine*, 49(1), 1-15.
- Saltin, B., & Åstrand, P.-O. (1967). Maximal oxygen uptake in athletes. *Journal of Applied Physiology*, 23(3), 353-358.
- Smith, L. L. (2000). Cytokine hypothesis of overtraining: A physiological adaptation to excessive stress? *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 32(2), 317-331.
- Solleveld, M. M., et al. (2015). The oral health status of elite athletes: A systematic review. *Sports Medicine*, 45(4), 491-502.
- Spörri, J., Kröll, J., Gilgien, M., & Müller, E. (2017). How to prevent injuries in alpine ski racing: What do we know and where do we go from here? *Sports Medicine*, 47(4), 599-614.
- Sue-Chu, M. (2012). Winter sports athletes: Long-term effects of cold air exposure. *British Journal of Sports Medicine*, 46(6), 397-401.

BÖLÜM 16

SOME BEHAVIORAL TESTS EVALUATED IN A PARKINSON'S DISEASE MODEL CREATED IN EXPERIMENTAL ANIMALS

VOLKAN GELEN¹
ALİ YEŞİLDAĞ²
ABDULSAMED KÜKÜRT³

1. Introduction

Parkinson's disease is a chronic and progressive neurodegenerative disease characterized by the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and the resulting decrease in striatal dopamine levels [1]. Clinically, it presents with motor findings such as bradykinesia, resting tremor, rigidity, and postural instability, as well as non-motor symptoms such as olfactory disorders, depression, anxiety, and sleep disturbances [2]. This multifaceted clinical picture cannot be fully explained by examining only the changes at the cellular and molecular level; therefore,

¹ Doç. Dr. VOLKAN GELEN, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilimdalı, Orcid: 0000-0002-5091-1262

² Doç. Dr. ALİ YEŞİLDAĞ, Kafkas Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Biyomühendislik Bölümü, Orcid: 0000-0002-7217-0899

³ Dr. Öğrt. Üyesi ABDULSAMED KÜKÜRT, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilimdalı, Orcid:0000-0002-3603-0506

assessments at the behavioral level in experimental animals are of great importance in understanding the functional manifestations of the disease [3].

Animal models mimicking Parkinson's disease are often created using approaches based on 6-hydroxydopamine (6-OHDA), MPTP, rotenone, or α -synuclein [4]. In these models, demonstrating structural and biochemical abnormalities in the dopaminergic system through behavioral tests makes it possible to understand the pathophysiology of the disease and to evaluate the effectiveness of new pharmacological or neuroprotective agents. Therefore, behavioral experiments have become an indispensable component of experimental Parkinson's studies[5].

2. The Importance of Behavioral Tests in Experimental Parkinson's Models

Behavioral tests in experimental animals are functional tools that allow for the evaluation of practical and observable consequences of dopaminergic degradation. While histological and biochemical analyses are extremely valuable in demonstrating the extent and mechanisms of neuronal loss, they alone cannot explain how these findings are reflected in motor and non-motor functions at the organism level. At this point, evaluating parameters such as motor coordination, balance, locomotor activity, motivation, olfaction, and emotional state with standard behavioral protocols provides a much closer look at the clinical picture[6].

Furthermore, behavioral tests provide practical and reproducible endpoint measures in comparing different treatment strategies[7]. The effectiveness of agents such as dopamine agonists, antioxidants, flavonoids, or nanoparticle-loaded bioactive compounds is interpreted not only at the biochemical level but also through the improvement they create in the animal's motor performance and behavioral profile[8]. Therefore, in a well-designed

experiment, behavioral tests play a central role in both validating the disease model and demonstrating the treatment response.

3. Motor Function Tests

3.1. Rotarod Test

The rotarod test is a classic method for evaluating the balance, coordination, and motor learning capacity of experimental animals. The time it takes for an animal placed on a rotating cylinder to fall off the cylinder is measured. While protocols with constant speed rotation are sufficient to demonstrate basic motor performance, accelerated protocols where the speed is gradually increased are more sensitive, especially in cases with fine motor disorders such as the Parkinsonian model[9].

In rats or mice with a Parkinsonian model, a significant decrease in rotarod performance is observed due to dopaminergic neuron loss. The shortening of the fall time reflects more of an impairment in coordination, balance, and motor planning than a decrease in muscle strength. The increase in rotarod time during treatment or neuroprotective agent applications is often associated with the preservation of striatal dopamine levels or the mitigation of damage in the nigrostriatal pathway. Therefore, the rotarod test is considered a reliable and reproducible parameter both in validating the model and monitoring the treatment response.

3.2. Open Field Test

The open field test is based on evaluating locomotor activity, exploratory behaviors, and overall activation level by allowing the animal to move freely within a large and limited arena. The arena floor is usually divided into virtual or physical compartments, and the total distance covered by the animal within a certain period, movement speed, number of pauses, and area preferences are analyzed through video monitoring systems or automated software.

In Parkinson's models, a decrease in total movement distance due to dopaminergic loss, slower and less frequent movements, and in some cases an increase in stereotypical behaviors are noteworthy. This picture reflects both bradykinesia and loss of motivation. However, since the open field test can also affect the anxiety level, motor and emotional factors should be evaluated together when interpreting the results. The fact that the applied treatment or protective agents bring locomotor activity closer to normal is an important indicator that the dopamine-mediated motor networks have functionally improved [10].

3.3. Cylinder Test

The cylinder test is a method used to analyze the lateralization of forelimb use, particularly in the evaluation of unilateral (one-sided) dopaminergic lesions. The animal, placed inside a transparent cylinder, rises on its hind legs to explore its surroundings and touches the cylinder wall with its forelimbs. The number of times and the proportions in which the animal uses its right and left forelimbs are recorded in detail throughout the trial period.

In Parkinson's models created with unilateral 6-OHDA lesions, a significant decrease in the use of the forelimb on the lesioned side and an increase in the use of the forelimb on the healthy side are observed. This asymmetric behavior is a direct behavioral response to the unilateral dopamine loss in the nigrostriatal pathway. The applied treatment strategies can be objectively monitored by the increase in forelimb use on the lesioned side and the decrease in asymmetry. Thus, the cylinder test stands out as a sensitive tool that reveals both the functional severity of the lesion and the effectiveness of interventions [11].

3.4. Beam Walking Test

The beam walking test is based on the principle of the animal walking on a narrow beam to reach a designated target point and is used especially in the evaluation of fine motor coordination and balance control. The animal is placed at one end of the beam and encouraged to cross to the other side, usually with its own cage or an attractive stimulus at the other end. During the evaluation, the beam crossing time, number of foot slips, pauses, and falls are recorded. In Parkinsonian models, it is observed that walking performance on the beam deteriorates, the crossing time lengthens, and foot slips increase significantly with increasing dopaminergic system damage. This deterioration reflects postural instability and loss of fine motor control in particular. Improvement observed in beam walking performance after treatment or neuroprotective agent applications indicates functional recovery in motor networks. In this respect, the beam walking test, when used together with rotarod and cylinder tests, offers the possibility of evaluating the motor component of Parkinsonian disease in a three-dimensional way[12].

3.5. Catalepsy and Bar Test

Catalepsy is a condition defined by an animal's tendency to maintain an unusual posture for an extended period and is considered an experimental indicator of motor impairments associated with muscle rigidity. In the bar test, the animal's forelimbs are placed on a bar at a certain height, and the time it takes to break this artificial posture and return to its normal position is measured. The prolongation of the postural rigidity duration observed in the bar test after Parkinsonian models or pharmacological interventions affecting dopamine receptors is considered a behavioral reflection of increased muscle tone and difficulty initiating movement. This test is an important tool that complements other motor assessments, especially in models where rigidity is prominent. Shortening the

catalepsy duration after treatment suggests that rigidity has lessened and the motor system has become more flexible[13].

4. Non-Motor Behavioral Tests

4.1. Olfactory Tests

Olfactory disorders are one of the early non-motor symptoms that can appear before motor symptoms in Parkinson's disease. Assessing olfactory function in experimental animals is important for modeling this condition observed in the clinic. The buried food test assesses olfactory sensitivity by measuring the time it takes for the animal to find a food source hidden in sawdust or bedding material. Olfactory discrimination tests, on the other hand, examine the ability to distinguish different odors and the behavior of orienting towards a specific odor. In animals with a Parkinsonian model, an increase in the time it takes to reach food, a decrease in orienting towards the odor source, and impairment in olfactory discrimination performance can be observed. These findings are considered a functional indicator of pathological changes developing in the olfactory pathway and related brain regions. Therefore, olfactory tests are an important complementary tool for research that wants to examine non-motor areas outside the dopaminergic system[14].

4.2. Tests Related to Depression and Anxiety

One of the non-motor components of Parkinson's disease is mood disorders such as depression and anxiety. Standard protocols such as the forced swim test, elevated plus maze, and sucrose preference test are used to assess this condition in experimental animals. In the forced swimming test, the animal is placed in a water-filled cylinder; swimming, climbing, and immobility times are recorded. An increase in immobility time is interpreted as depression-like behavior. In the elevated plus maze, the animal moves freely on a raised platform consisting of two open and two

closed arms. A decrease in time spent on the open arms and an increase in preference for the closed arms indicate an increase in anxiety levels. In the sucrose preference test, the animal's preference between plain water and sugary water is evaluated; a decrease in interest in sugary water is considered anhedonia, i.e., a loss of pleasure capacity. The impairments observed in these tests in Parkinson's models support the involvement of the dopaminergic reward system **and limbic structures. The improvement in these parameters** by the applied treatment or preventive agents reveals that not only motor symptoms but also non-motor symptoms are targeted, and that the treatment has a more holistic effect [15].

5. Evaluation of Neuroprotective and Therapeutic Approaches with Behavioral Tests

In experimental Parkinson's studies, the aim is often not only to demonstrate dopaminergic damage but also to reveal the effectiveness of therapeutic or protective strategies developed against this damage. Behavioral tests constitute key endpoints in the evaluation of different pharmacological interventions such as compounds with antioxidant properties, flavonoids, nanoparticle-loaded bioactive agents, or dopamine agonists. Improvement observed in motor tests suggests that the structure and function of dopaminergic neurons in the nigrostriatal pathway are preserved or have recovered to some extent[16, 17].

Improvements recorded in non-motor tests indicate that not only motor circuits but also a broader neuronal network, including the limbic system, olfactory pathways, and reward mechanisms, are positively affected. Therefore, in a well-designed Parkinson's study, it is recommended to use multiple behavioral tests covering both motor and non-motor domains together. Evaluations based on a single test limit the generalizability of results because they cannot fully reflect the complex clinical nature of the disease. Interpreting

behavioral tests together with histological, biochemical, and molecular data allows for much more robust and reliable inferences about treatment approaches [18, 19].

6. Conclusion

Behavioral tests in experimental animal models of Parkinson's disease are indispensable scientific tools for mimicking the clinical presentation of the disease and evaluating the effectiveness of new treatment approaches. Rotarod, open field, cylinder, beam walking, and catalepsy tests reveal the impairment in motor functions in detail, while olfactory tests and behavioral assessments related to depression and anxiety help us understand the non-motor aspects of the disease. Considering motor and non-motor parameters together allows for a more holistic assessment of Parkinson's pathophysiology. Therefore, planning behavioral tests in experimental studies should be seen not only as a technical step but also as a strategic process in terms of hypothesis validation, determination of treatment goals, and correlation of results with clinical reality. Appropriately selected and standardized behavioral experiments significantly increase the scientific value of Parkinson's research and pave the way for the development of more effective treatment options in the future.

References

Bové, J., & Perier, C. (2012). Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. **Neuroscience**, 211, 51–76.

Cannon, J. R., & Greenamyre, J. T. (2010). Neurotoxic in vivo models of Parkinson's disease: Recent advances. **Progress in Brain Research**, 184, 17–33.

Duty, S., & Jenner, P. (2011). Animal models of Parkinson's disease: A source of novel treatments and clues to the cause of the disease. **British Journal of Pharmacology**, 164(4), 1357–1391.

Fleming, S. M., Ekhtor, O. R., & Ghisays, V. (2011). Assessment of sensorimotor function in mouse models of Parkinson's disease. **Journal of Visualized Experiments**, 48, e2124.

Glajch, K. E., Fleming, S. M., Surmeier, D. J., & Osten, P. (2012). Sensorimotor assessment of unilateral 6-hydroxydopamine-lesioned rats. **Behavioral Neuroscience**, 126(4), 523–531.

Gómez-Benito, M., García-Macià, M., & Martínez-Vicente, M. (2020). Modeling Parkinson's disease with the α -synuclein protein. **Frontiers in Aging Neuroscience**, 12, 279.

Halliday, G., Lees, A., & Stern, M. (2011). Milestones in Parkinson's disease—clinical and pathologic features. **Movement Disorders**, 26(6), 1015–1021.

Healy, D. G., Falchi, M., & O'Sullivan, S. S. (2008). Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease. **Movement Disorders**, 23(2), 185–189.

Meredith, G. E., & Rademacher, D. J. (2011). MPTP mouse models of Parkinson's disease: An update. **Journal of Parkinson's Disease**, 1(1), 19–33.

Paxinos, G., & Watson, C. (2007). **The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates** (6th ed.). Academic Press.

Przedborski, S., Tieu, K., Perier, C., & Vila, M. (2004). MPTP as a mitochondrial neurotoxic model of Parkinson's disease. **Journal of Bioenergetics and Biomembranes**, 36, 375–379.

Schmidt, N., & Ferger, B. (2001). Evaluation of motor and cognitive deficits in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. **Journal of Neuroscience Methods**, 106(1), 27–38.

Sedelis, M., Hofele, K., Auburger, G., & Winker, J. (2001). Behavioral phenotyping of the MPTP mouse model for Parkinson's disease. **Behavioral Brain Research**, 118(1), 109–117.

Tillerson, J. L., Cohen, A. D., Zigmond, M. J., & Schallert, T. (2003). Forced limb-use effects on the behavioral and neurochemical effects of 6-OHDA. **Behavioral Brain Research**, 138(2), 193–200.

Ungerstedt, U. (1968). 6-Hydroxydopamine-induced degeneration of central monoamine neurons. **European Journal of Pharmacology**, 5, 107–110.

Woodlee, M. T., & Schallert, T. (2004). The rodent sensorimotor system. In *P. Levy, J. Kass* (Eds.), **The Behavioral Neuroscience of the Rodent** (pp. 129–144). Cambridge University Press.

Yang, H., Xu, Y., & Jiang, H. (2017). Mouse models of Parkinson's disease: Current progress and translational relevance. **Current Neuropharmacology**, 15(6), 932–941.

Zhuang, S., Wang, H.-F., & Zhao, Y. (2021). Non-motor symptoms and related behavioral tests in animal models of Parkinson's disease. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, 131, 89–102.

Zucca, F. A., Segura-Aguilar, J., & Zecca, L. (2017). Interactions of iron, dopamine, and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease. **Progress in Neurobiology**, 155, 96–119.

BÖLÜM 17

UPDATE ON NITRIC OXIDE PHYSIOLOGY

1. AYŞE ÇİĞEL¹

2. BAŞAK YAVUZ²

¹ Doctor Lecturer, Izmir Democracy University Faculty of Medicine, Department of Physiology, Orcid: 0000-0002-9512-6997

² Associate Professor, Izmir Democracy University Faculty of Medicine, Department of Histology, Orcid: 0000-0003-1817-2241

Introduction

Suddenly, evidence from many different disciplines began to emerge suggesting that nitric oxide (NO) may actually be one of the essential signaling mediators (general mediators) in the human body. With the publication of thousands of clinical and experimental studies, NO has been found to have indispensable functions in many areas, from regulating blood pressure and the digestive system to nonspecific resistance to bacteria; from neutralizing toxic radicals to protecting the liver. NO is a messenger molecule. At first glance, its most striking feature is that it is the simplest, smallest, and lightest molecule among biological signal-transmitting mediator compounds in mammals, and the only gas known to date. In this respect, nitric oxide is highly likely to be the first of a new class of gaseous signal-transmitting molecules: it readily and rapidly reaches many cells, then disappears suddenly, is synthesized in almost every cell, and affects systems in every cell. Gaseous mediators in this group are also referred to as "universal" mediators. It is important not to confuse the NO mentioned here with nitrous oxide (N₂O; nitric oxide), which is used in medicine for anesthesia to induce sleep and reduce pain (Andrabi et al., 2023: 30).

Physiology of Nitric Oxide

For many years, endothelial cells were considered only as a semipermeable barrier between blood and vascular smooth muscle, protecting the vascular wall. However, studies over the past 20 years have shown that the endothelium is a complex organ system that plays an active role in vascular smooth muscle mitogenicity, vascular tone, the antiadhesive and antiaggregant effects of platelets, leukocyte functions, coagulation mechanisms, angiogenesis, and tumor growth and spread. Indeed, the total endothelial mass in adults is approximately 1.5 kg, roughly the mass of the liver, and comprises

a total of 6×10^{23} cells, covering a surface area of 700-1000 m² (Lundberg & Weitzberg, 2022: 2853).

Following the demonstration that NO is the active ingredient in endothelial-derived relaxant factor (EDRF), the L-arginine nitric oxide pathway was discovered in endothelial cells. Oxidation of L-arginine by the nitric oxide synthase (NO synthase) enzyme results in the formation of L-citrulline and NO. NO is not synthesized by mechanical forces or by various agents acting on endothelial receptors. The most crucial mechanical factor is the pressure (shear stress) generated by circulating blood flow. Still, blood pressure and pulsatile shear stress are among the mechanical factors that affect NO synthesis (Cyr et al., 2020: 307). Agents acting on endothelial receptors responsible for synthesis include acetylcholine, substance P, bradykinin, calcium ionophore, thrombin, ATP, ADP, thromboxane A₂, peptidoleukotrienes, histamine, endothelin, and aggregated platelets. The methylated analogue of L-arginine, NG-monomethyl L-arginine (L-NMMA), is a competitive inhibitor of this enzyme and provides essential insights into the role of NO in the biological cycle. Studies have shown that L-NMMA administered to the brachial artery causes vasoconstriction, but does not cause contraction in endothelial-free vascular smooth muscle cells. NO synthase has been isolated from human vascular endothelium, brain, cerebellum, and macrophages, with molecular weights ranging from 130,000 to 155,000 (Tenopoulou & Doulias, 2020: 1190). A common feature of the various types of isolated NO synthases is their presence of tetrahydrobiopterin, which plays a significant role as a cofactor in enzyme activity. NO synthesis is divided into two types: basal (short-term NO synthesis in response to receptor stimulation) and inducible. Inducible NO synthesis is faster than basal NO synthesis and involves higher concentrations of NO, to the extent that cytotoxic effects can be observed. Calcium and calmodulin are two key regulators of NO synthase and are used to distinguish basal from induced NO synthase. Calcium and calmodulin are involved in basal NO synthesis; NO is produced in endothelial cells, platelets, and neurons via this pathway. Inducible NO synthesis, on the other hand, occurs mainly in macrophages and smooth muscle cells and is

independent of calcium and calmodulin. Bacterial endotoxins and cytokines are effective in this context. Indeed, glucocorticoids inhibit calcium-independent and inducible NO synthesis, especially in macrophages, while they are ineffective against basal NO synthesis (Bender & Schwarz, 2018: 2126).

In this regard, the use of glucocorticoids as inducible NO synthase inhibitors to prevent vasodilation and hypotension in septic shock is being considered. L-Arginine analogs, a NO precursor, are used as competitive inhibitors of NO synthesis. The inhibitors have different affinities during both synthesis pathways. L-NMMA inhibits both forms of the enzyme equally, while aminoguanidine is more effective on inducible NO synthase. Both inhibitors are synthetic, and naturally occurring methylarginines, hemoglobin, and lipoproteins such as LDL, VLDL, and HDL found in human plasma can also play physiological roles in the NO pathway (Wu et al., 2021: 167)

Nitric oxide is a colorless gas that dissolves in water in an oxygen-free environment. In the air, however, it rapidly reacts with oxygen to form the dark-colored nitrogen dioxide gas, which can damage tissue. NO has an affinity for hemoglobin 3000 times greater than for oxygen; therefore, it binds to hemoglobin before binding to oxygen during inhalation. While it remains stable for hours in water and plasma by oxidation to nitrite, it rapidly converts to nitrate in the blood. Consequently, the nitrate concentration in the blood (30 $\mu\text{mol/liter}$) is 100 times higher than the nitrite concentration. In septic shock, however, both nitrate and nitrite concentrations are high. NO also oxidizes to various other nitrogen oxides and binds to sulfhydryl-containing compounds such as glutathione, cysteine, and albumin, as well as to heme-containing proteins and myoglobin, thereby acting as a carrier when needed. Nitric oxide activates guanylyl cyclase in smooth muscle cells in blood vessels, leading to the formation of 3-5 cyclic guanosine monophosphate (c-GMP) from guanosine triphosphate. Subsequently, intracellular

dephosphorylation of calcium and myosin light chains decreases, leading to vasodilation (Okuyama et al., 2021: 14)

NO acts only in the very vicinity of the cells where it is synthesized; in this respect, it is also considered a paracrine hormone. However, due to its very short half-life and local effects, this molecule can also be regarded as a systemic hormone (Bahadoran et al., 2020: 229).

Pharmacology of Nitric Oxide

NO has a wide variety of pharmacological effects in all organs. It helps regulate vascular tone and exhibits a vasodilatory effect. It inhibits platelet function. Pulmonary NO improves vascular tone and reduces bronchospasm. NO gas has been shown to reduce lesions in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)—NO acts as a mucosal protector in the digestive system. Immune stimuli and inflammation mediators release NO in macrophages. It has been shown to have cytotoxic effects on tumor cells. Thus, it is understood that NO has an essential place in the immune response. NO has been shown to have a bactericidal effect in infected macrophages. NO has been found to have a protective effect against the parasites and bacteria responsible for malaria, kala-azar, and tuberculosis. NO can have an additive effect on drugs used in cancer chemotherapy, antiparasitics, and antibiotics. NO also plays a role in insulin-dependent diabetes mellitus and rejection reactions following organ transplantation (Gonzales et al., 2023: 660). In diabetic patients, increased oxygen free radicals scavenge NO, reducing vasodilation. Furthermore, macrophage activation, which releases NO, is responsible for both conditions. It has been suggested that NO deficiency may play a role in hypertension accompanied by vasoconstriction. NO is considered an essential neurotransmitter in the central nervous system. Studies have shown a relationship among NO synthesis in glial and neuronal cells, cGMP synthesis, and glutamate receptor activation. Changes in the levels and ratios of glutamate and NO in the central nervous system are thought to be

responsible for brain development and dysfunction. This pathophysiology is also being investigated in Alzheimer's and Parkinson's diseases. NO is thought to play a key role as a transmitter in pain sensation (Bahadoran et al., 2023: 410).

As previously mentioned, intact vascular endothelium is a paracrine organ that synthesizes and metabolizes many vasodilators, vasoconstrictors, anticoagulants, and procoagulants. The most critical vasodilators are NO (EDRF) and prostacyclin. NO is released from endothelial cells by mechanical forces and by receptor-level autocoids, which stimulate NO synthase, thereby forming L-citrulline from the essential amino acid L-arginine. Oxygen-free radicals can rapidly degrade this autocoid substance. NO, synthesized in the endothelium, diffuses into vascular smooth muscle cells and the lumen. In vascular smooth muscle cells, NO activates guanylate cyclase, thereby increasing cyclic guanosine monophosphate (cGMP) levels, which induces smooth muscle relaxation (Mollace et al., 2023: 196). NO release from endothelial cells occurs basally and in response to shear stress, blood pressure, changes in vascular tension, and various vasoconstrictor-stimulated agents. It is particularly considered a protective balancing mechanism against these factors in coronary arteries with intact endothelium. Prostacyclin (prostaglandin β) is a vasodilator substance secreted by endothelial cells from arachidonic acid in response to stimuli such as thrombin, bradykinin, histamine, HDL, ADP, ATP, calcium ionophore A23187, platelet-derived growth factor, hypoxia, and hemodynamic stress. The intracellular mechanism of action of prostacyclin differs from that of NO, occurring via cyclic adenosine monophosphate, and it can exhibit an additive effect with NO (Chirkov et al., 2022: 1042).

Both prostacyclin and NO exhibit synergistic and additive effects in preventing platelet adhesion and aggregation. NO stimulates guanylate cyclase, a soluble substance in platelets, leading to cGMP formation, which in turn increases the phosphorylation of the 45/50kDa protein, reduces intracellular calcium levels, and

inactivates platelet adhesion molecules such as IIb/IIIa integrin and P-selectin. NO has also been shown to have an antiaggregant effect on platelets in small coronary arteries. Contrary to prevailing belief, platelet aggregation in healthy endothelial vessels induces vasodilation by stimulating NO release. Adenine nucleotides released from aggregated platelets are responsible for this effect. In contrast, in vessels with endothelial dysfunction, aggregated platelets induce vasoconstriction via the release of thromboxane A₂ and serotonin. However, in healthy endothelial vessels, a balance is established in which aggregated platelets stimulate NO release and induce vasodilation, while NO also plays an antiaggregatory role. In endothelial dysfunction, this balance is lost (Reid et al., 2016: 37).

NO and prostacyclin also inhibit leukocyte adhesion in healthy endothelial vessel walls. On the other hand, leukocytes, particularly polymorphonuclear leukocytes, release a NO-like compound that promotes vascular relaxation. Many inflammatory mediators, such as platelet-activating factor, endotoxin, and cytokines, facilitate leukocyte chemotaxis and activation at the endothelium via adhesion molecules (ELAM, ICAM, VCAM). Activated leukocytes release proteolytic enzymes and convert oxygen molecules into superoxide anions, which subsequently generate hydrogen peroxide, hydroxyl radicals, and other toxic species. These toxic substances are vital in cardiac reperfusion injury. The presence of abundant oxygen-free radicals in the environment renders vascular smooth muscle cells sensitive to α -agonists, thereby inactivating NO and reducing vasodilation. In addition, proteolytic enzymes (especially elastases) directly damage the myocardium in addition to the damage caused by ischemia (Silva et al., 2017: 87)

EFFECT OF NITRIC OXIDE ON VASCULAR ENDOTHEL

One of the most essential factors in the pathophysiology of ischemic heart disease is the impairment of vasodilator function resulting from

endothelial damage. However, vasospasm, hyperlipidemia, aggregation of monocytes and platelets, and the migration and proliferation of vascular smooth muscle cells, driven by various factors they secrete, are also essential milestones in atherosclerosis. In stable angina pectoris, the dilating function of the coronary arteries and arterioles is impaired. This leads to the inability to meet the increased coronary flow demand during exercise and emotional stress due to decreased coronary flow reserve, thus causing angina pectoris. Studies have shown that treating hyperlipidemia and hypertension improves vasodilator function in the impaired endothelium (Shimokawa & Godo, 2020: 291). Neurohumoral substances such as acetylcholine and serotonin, platelets, and increased blood flow cause vasodilation in healthy vessels, whereas they cause vasoconstriction in vessels with endothelial dysfunction. Similarly, cold pressure tests and mental stress cause vasodilation in normal coronary arteries. However, nitroglycerin administration causes vasodilation in both intact and impaired endothelial coronary arteries. The vasodilatory response in vessels with intact endothelium and the vasoconstrictor response in vessels with endothelial dysfunction to these stimuli are mediated by NO release. Indeed, infusion of L-arginine, a precursor of NO, into atherosclerotic coronary arteries has elicited a vasodilatory response to acetylcholine. In the early stages of rejection that can occur after heart transplantation, a vasoconstrictor response to acetylcholine is observed in endothelial dysfunction that develops before the morphological appearance of atherosclerosis in the vessels. Although NO mediates the underlying pathophysiology, the question is whether NO synthesis, release, or inhibition is practical (Förstermann et al., 2017: 713).

Studies show that atherosclerotic endothelium secretes decreased, normal, or excessive amounts of NO, but that excessive quantities of superoxide radicals in the environment reduce NO activity. It is thought that in the early phases of atherosclerosis, the G protein-coupled receptor pathway for NO release is disrupted, impairing the vasodilatory effects of acetylcholine, serotonin, and aggregated platelets. The hypothesis that receptor-independent stimuli, such as

the calcium ionophore A23187, are also rendered ineffective as atherosclerosis progresses remains under investigation. Meanwhile, impaired L-arginine availability, reduced cellular uptake, decreased NO synthesis, reduced NO response in atherosclerotic vascular smooth muscle cells, and increased NO degradation are among the hypotheses currently under consideration (Kurhaluk & Tkaczenko, 2025: 665).

Table 1: Characteristics and differences of NO and prostacyclin.

	Nitric Oxide	Prostocycline
Source	L – Arginine	Arachidonic acid
Enzyme	NO syntase	Cyclooxygenase
Intracellular Mechanism	cGMP	cAMP
Half Life (Seconds)	6	30
Inhibitor	Oxycycmoglobin, methylene blue	Aspirin, non-steroidal anti-inflammatories
Excitator	Acetylcholine, Ca ionophore A23187, Thromboxane A2, serotonin, thrombin, sheer stress	Acetylcholine, Ca ionophore A23187, thrombin, sheer stress, hypoxia
Catabolism	Superoxide radicals	Hyrolysis

In constricted coronary arteries, endothelial dysfunction, leading to vasospasm, further exacerbates the narrowing. Vasospasm is divided into two types: endothelium-dependent and endothelium-independent. It has been shown that, in stable or unstable angina pectoris, there is an active vasoconstrictive component, mainly due to endothelium-dependent vasodilation. Furthermore, the significant release of endothelial cells during this process is also thought to contribute to the vasoconstrictive component (Li et al., 2025: 455).

Hypoxia And Nitric Oxide

It has long been known that hypoxia causes vasoconstriction in coronary arteries. However, its relationship with NO has only recently been understood. Studies have shown that hypoxia does not cause vasoconstriction in arterial segments with removed endothelium and in arteries with intact endothelium treated with NO inhibitors. In this case, it is thought that the vasoconstrictor effect of hypoxia is due more to the inhibition of basal NO secretion than to the release of a vasoconstrictor substance (Zhao et al., 2018: 621).

It has been shown that NO synthesis is significantly reduced after reperfusion in totally or subtotally occluded coronary arteries. Substances that commonly cause vasodilation, such as acetylcholine, thrombin, ADP, and aggregated platelets, cause vasoconstriction in these arteries. Furthermore, arterial responses to vasoconstrictors such as thromboxane A₂ are increased. These mechanisms are considered responsible for the development of reocclusion in reperfused coronary arteries after thrombolytic therapy. In particular, thrombin formation from the thrombus and platelet aggregation are thought to play a triggering role here. Meanwhile, it is believed that the reocclusion mechanism is not solely related to a decrease in NO synthesis, but instead to the inhibition of NO by oxygen-free radicals formed in the reperfused region. It has been found that administering superoxide dismutase, an oxygen-free radical scavenger, during the early reperfusion period prevents vasoconstriction caused by NO inhibition. Another view is that nitrate or NO donors, after reperfusion, reduce reperfusion injury by scavenging oxygen-derived free radicals that cause it and by reducing neutrophil aggregation (Piacenza et al., 2022: 1881).

The excessive presence of NO in the environment during the early reactive hyperemia period after reperfusion or during the period

when neutrophil-induced NO synthase activity increases is responsible. During this time, harmful NO-derived free radicals, such as peroxynitrite, and respiratory mitochondrial iron-sulfur-containing enzymes, which are accountable for cell viability, have been shown to reduce the infarct area in reperfused rabbits. The responsible mechanism is increased adenosine release, which has cardioprotective properties. This view, based on the protective effect of adenosine, is similar to ischemic preconditioning, except for the inhibition of NO synthesis (Radi, 2018: 5839).

Hypertension And Nitric Oxide

Many pharmacological studies suggest that high blood pressure increases NO release, while low blood pressure decreases it. NO release from endothelial cells depends not only on shear stress but also on mechanical factors such as blood pressure and pulsatile vascular tension. However, it remains unclear whether hypertension is caused by decreased NO release or whether there is reduced NO release in the endothelia of hypertensive vessels. NO inhibitors have been shown to cause vasoconstriction in isolated arteries, indicating a constant NO release that provides vasodilatory tone in the vascular system. Furthermore, NO's inhibitory role on vascular smooth muscle proliferation and platelet function contributes to the pathophysiology of hypertension (Wu et al., 2021: 1190). In guinea pig studies, spontaneously hypertensive rats (SHR) showed a greater increase in NO synthase activity compared to normotensive Wistar-Kyoto rats (WKR). In SHRs, increased NO release is thought to be a compensatory mechanism that reduces myocardial contractility and promotes vasodilation. Simultaneously, NO's inhibitory effect on muscle cell growth and migration appears to be a mechanism that prevents cardiac hypertrophy, fibrosis, and failure that occur in hypertension. Despite increased NO release in SHRs, vascular smooth muscle cGMP levels do not increase sufficiently. Therefore, it is thought that NO is unable to fulfill its intracellular message. It is also suggested that the hypertrophic and fibrotic intima layer acts as a mechanical barrier, reducing NO permeability, and that NO is

exposed to greater oxidative stress in its environment (Jaitovich & Jourdain, 2017: 71).

In humans, basal NO release is decreased in hypertension. When the NO inhibitor L-NMMA is administered, its vasoconstrictor response in hypertensive patients is less pronounced compared to non-hypertensive individuals. Most studies have found that the endothelium-dependent vasodilator effect of acetylcholine is reduced in both primary and secondary hypertension. Furthermore, endothelial dysfunction and impaired response to vasoconstrictor prostaglandin derivatives are also thought to play a role in the pathophysiology of hypertension (Hannemann & Böger, 2022: 9).

NO plays a vital role in renal function. Low-dose NO inhibitors, which do not affect blood pressure or endothelium-dependent vasodilation, reduce renal blood flow and salt and sodium excretion. Small changes in NO release have been reported in types of hypertension where sodium retention and an increase in extracellular fluid are particularly pronounced. Recent studies have also shown that inhibitors of NO synthesis (e.g., asymmetric dimethylarginine) accumulate in the body during renal failure (Leo et al., 2021: 870).

NO also plays an essential role in regulating pulmonary artery pressure. NO is present in the exhaled air of living organisms. Under physiological conditions, NO released into the pulmonary circulation acts as a natural inhibitory mechanism against hypoxia-induced vasoconstriction. Positive results have been observed when L-arginine is administered to animals with pulmonary hypertension that have low NO levels in their exhaled air. Studies are underway to make the use of NO routine in the treatment of idiopathic, congenital heart diseases, neonatal pulmonary hypertension, and pneumonia (Lai et al., 2018: 15).

Similarities Between Nitric Oxide And Organic Nitrites

Researchers found that nitroglycerin administration produced more pronounced relaxation in the endothelialized thoracic aorta of guinea pigs than in the nonendothelialized thoracic aorta. The same researchers also demonstrated that nitroglycerin administration caused even greater vasodilation when L-NMMA blocked endogenous EDRF. These studies suggest that organic nitrites act similarly by converting to NO. It is thought that blocking EDRF increases the quantitative and qualitative sensitivity (upregulation) of guanylate cyclase receptors, thus increasing sensitivity to exogenously administered organic nitrites. Organic nitrates have been used in the treatment of myocardial ischemia for over 100 years. The therapeutic efficacy of these agents is evidenced by their conversion to NO and S-nitrosotiol in vascular smooth muscle. Since endogenous NO activity is reduced in atherosclerotic coronary arteries, there is hypersensitivity to exogenously administered organic nitrates. Another effect of organic nitrates is their antiadhesive and antiaggregant role on platelets, and their ability to prolong bleeding time. The conversion of organic nitrates to NO is responsible for this (Dent et al., 2021: 15918).

For organic nitrates to be converted to NO within platelets and to be effective, S-nitrosotols are required. Additionally, under physiological conditions, NO plays a vital role in platelet inhibition by inducing S-nitrosylation of thiols. Nitrates, whose antiplatelet effects differ from those of acetylsalicylic acid, exhibit an additive effect with acetylsalicylic acid. In conclusion, organic nitrates are converted to NO and are effective, particularly in vessels with endothelial dysfunction and impaired endogenous NO function. However, organic nitrates have no effect in very small vessels. This is explained by the fact that organic nitrates are not metabolized to nitric oxide in small vessels. In these vessels, only endogenous NO release occurs (Barbosa et al., 2024: 1475).

Nitric Oxide As Treatment

NO, one of the most critical mediators in cardiology, is used therapeutically as a donor and as an inhibitor of NO synthase. NO donors are divided into two categories: selective and non-selective. The in vitro chemical effect of NO gas is measured only within seconds, whereas its biological half-life is between 1 and 4 minutes. Platelet dysfunction in experimental animals exposed to NO inhalation has been found to last longer (30 minutes) (Redaelli et al., 2022: 20).

Organic nitrates (nitroglycerin, isosorbide-2, isosorbide-5 mononitrate, isosorbide dinitrate, erythritol tetranitrate, pentaerythritol tetranitrate, etc.) contain drugs that require metabolic changes before NO release. In vitro studies show that organic nitrates require a thiol cofactor for NO release; in vivo studies show that NO release is faster under the influence of thiol. Nanitroprusside, molsidomin, and SIN-1 are compounds that do not require metabolic activation for NO release among NO donors. Nanitroprusside is an agent used in hypertensive crises and ischemic heart disease; in vitro studies have shown some antiplatelet effect. Molsidomine and its active metabolite, SIN-1, have been shown in studies to inhibit experimental thrombosis and platelet aggregation. However, they may also cause platelet aggregation, thereby hindering the antiplatelet effect of NO (Godwin et al., 2021: 14).

The addition of cysteine to organic nitrate structures and their combination with cellular thiols have resulted in their efficacy in inhibiting platelet and leukocyte function in both in vivo and in vitro studies. S-nitrosogluthathione (NO), a platelet-selective NO donor, is obtained by S-nitrosylation of glutathione, the most critical cellular thiol. In rat experiments, it has been shown to inhibit platelet aggregation at doses that cause very little change in blood pressure. NO has also been shown to inhibit platelet activation in patients undergoing angioplasty significantly (Xu et al., 2025: 152).

Conclusion

In conclusion, currently used pharmacological agents can only partially access NO, one of the most essential mediators in cardiology. For example, nitrates have no effect in very small vessels where endogenous NO secretion occurs. In contrast, NO dysfunction in these resistant arterioles contributes to the pathophysiology of many cardiovascular diseases. These examples can be multiplied by the basic pathophysiologies partially described above. With ongoing studies and documented advances, the areas of use for NO synthase inhibitors, which may have fundamental roles in cardiology and across a wide variety of systems, will continue to expand.

References

Andrabi, S. M., Sharma, N. S., Karan, A., Shahriar, S. M. S., Cordon, B., Ma, B., & Xie, J. (2023). Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications. *Advanced science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)*, 10(30), e2303259. <https://doi.org/10.1002/advs.202303259>

Bahadoran, Z., Carlström, M., Mirmiran, P., & Ghasemi, A. (2020). Nitric oxide: To be or not to be an endocrine hormone?. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 229(1), e13443. <https://doi.org/10.1111/apha.13443>

Bahadoran, Z., Mirmiran, P., Kashfi, K., & Ghasemi, A. (2023). Vascular nitric oxide resistance in type 2 diabetes. *Cell death & disease*, 14(7), 410. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05935-5>

Barbosa, P. O., Tanus-Santos, J. E., Cavalli, R. C., Bengtsson, T., Montenegro, M. F., & Sandrim, V. C. (2024). The Nitrate-Nitrite-Nitric Oxide Pathway: Potential Role in Mitigating Oxidative Stress in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Nutrients*, 16(10), 1475. <https://doi.org/10.3390/nu16101475>

Bender, D., & Schwarz, G. (2018). Nitrite-dependent nitric oxide synthesis by molybdenum enzymes. *FEBS letters*, 592(12), 2126–2139. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13089>

Chirkov, Y. Y., Nguyen, T. H., & Horowitz, J. D. (2022). Impairment of Anti-Aggregatory Responses to Nitric Oxide and Prostacyclin: Mechanisms and Clinical Implications in Cardiovascular Disease. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1042. <https://doi.org/10.3390/ijms23031042>

Cyr, A. R., Huckaby, L. V., Shiva, S. S., & Zuckerbraun, B. S. (2020). Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Critical care clinics*, 36(2), 307–321. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>

Dent, M. R., DeMartino, A. W., Tejero, J., & Gladwin, M. T. (2021). Endogenous Hemoprotein-Dependent Signaling Pathways of Nitric Oxide and Nitrite. *Inorganic chemistry*, 60(21), 15918–15940. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.1c01048>

Förstermann, U., Xia, N., & Li, H. (2017). Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circulation research*, 120(4), 713–735. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309326>

Godwin, M. D., Aggarwal, A., Hilt, Z., Shah, S., Gorski, J., & Cameron, S. J. (2021). Sex-Dependent Effect of Platelet Nitric Oxide: Production and Platelet Reactivity in Healthy Individuals. *JACC. Basic to translational science*, 7(1), 14–25. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.10.009>

Gonzalez, A. M., Townsend, J. R., Pinzone, A. G., & Hoffman, J. R. (2023). Supplementation with Nitric Oxide Precursors for Strength Performance: A Review of the Current Literature. *Nutrients*, 15(3), 660. <https://doi.org/10.3390/nu15030660>

Hannemann, J., & Böger, R. (2022). Dysregulation of the Nitric Oxide/Dimethylarginine Pathway in Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction-Molecular Mechanisms and Clinical Significance. *Frontiers in medicine*, 9, 835481. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.835481>

Jaitovich, A., & Jourdain, D. (2017). A Brief Overview of Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species Signaling in Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension. *Advances in experimental medicine and biology*, 967, 71–81. https://doi.org/10.1007/978-3-319-63245-2_6

Kurhaluk, N., & Tkaczenko, H. (2025). L-Arginine and Nitric Oxide in Vascular Regulation-Experimental Findings in the Context of Blood Donation. *Nutrients*, 17(4), 665. <https://doi.org/10.3390/nu17040665>

Lai, M. Y., Chu, S. M., Lakshminrusimha, S., & Lin, H. C. (2018). Beyond the inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics and neonatology*, 59(1), 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.09.011>

Leo, F., Suvorava, T., Heuser, S. K., Li, J., LoBue, A., Barbarino, F., Piragine, E., Schneckmann, R., Hutzler, B., Good, M. E., Fernandez, B. O., Vornholz, L., Rogers, S., Doctor, A., Grandoch, M., Stegbauer, J., Weitzberg, E., Feelisch, M., Lundberg, J. O., Isakson, B. E., ... Cortese-Krott, M. M. (2021). Red Blood Cell and Endothelial eNOS Independently Regulate Circulating Nitric Oxide Metabolites and Blood Pressure. *Circulation*, 144(11), 870–889. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049606>

Li, H., Förstermann, U., Xia, N., Kuntic, M., Münzel, T., & Daiber, A. (2025). Pharmacological targeting of endothelial nitric oxide synthase dysfunction and nitric oxide replacement therapy. *Free radical biology & medicine*, 237, 455–472. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.06.009>

Lundberg, J. O., & Weitzberg, E. (2022). Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell*, 185(16), 2853–2878. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.010>

Mollace, R., Scarano, F., Bava, I., Carresi, C., Maiuolo, J., Tavernese, A., Gliozzi, M., Musolino, V., Muscoli, S., Palma, E., Muscoli, C., Salvemini, D., Federici, M., Macrì, R., & Mollace, V. (2023). Modulation of the nitric oxide/cGMP pathway in cardiac contraction and relaxation: Potential role in heart failure treatment. *Pharmacological research*, 196, 106931. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106931>

Okuyama, E., Kawatani, M., Hashimoto, J., Tanimoto, K., Hashimoto, M., & Matsumoto-Miyai, K. (2021). The nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway inhibits the bladder ATP release in response to a physiological or pathological stimulus. *Physiological reports*, 9(14), e14938. <https://doi.org/10.14814/phy2.14938>

Piacenza, L., Zeida, A., Trujillo, M., & Radi, R. (2022). The superoxide radical switch in the biology of nitric oxide and peroxynitrite. *Physiological reviews*, 102(4), 1881–1906. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2022>

Redaelli, S., Magliocca, A., Malhotra, R., Ristagno, G., Citerio, G., Bellani, G., Berra, L., & Rezoagli, E. (2022). Nitric oxide: Clinical applications in critically ill patients. *Nitric oxide : biology and chemistry*, 121, 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.01.007>

Radi R. (2018). Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(23), 5839–5848. <https://doi.org/10.1073/pnas.1804932115>

Reid, H. M., & Kinsella, B. T. (2016). The α , but not the β , isoform of the human thromboxane A₂ receptor is a target for nitric oxide-mediated desensitization. INDEPENDENT MODULATION OF

TPα SIGNALING BY NITRIC OXIDE AND PROSTACYCLIN. *The Journal of biological chemistry*, 291(37), 19260. <https://doi.org/10.1074/jbc.A116.309314>

Shimokawa, H., & Godo, S. (2020). Nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization mediated by hydrogen peroxide in health and disease. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 127(2), 92–101. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13377>

Silva, B. R., Pernomian, L., De Paula, T. D., Grando, M. D., & Bendhack, L. M. (2017). Endothelial nitric oxide synthase and cyclooxygenase are activated by hydrogen peroxide in renal hypertensive rat aorta. *European journal of pharmacology*, 814, 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.07.047>

Tenopoulou, M., & Doulias, P. T. (2020). Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-1190. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19998.1>

Xu, Y., Wang, X., Zhou, X., Peng, L., Yuan, J., Zhang, Y., Wu, N., & Ye, J. (2025). Nitric oxide-mediated S-Nitrosylation contributes to signaling transduction in human physiological and pathological status (Review). *International journal of molecular medicine*, 56(4), 152. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2025.5593>

Wu, Y., Ding, Y., Ramprasath, T., & Zou, M. H. (2021). Oxidative Stress, GTPCH1, and Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling in Hypertension. *Antioxidants & redox signaling*, 34(9), 750–764. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8112>

Wu, G., Meininger, C. J., McNeal, C. J., Bazer, F. W., & Rhoads, J. M. (2021). Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans. *Advances in experimental medicine and biology*, 1332, 167–187. https://doi.org/10.1007/978-3-030-74180-8_10

Zhao, Y., Wang, X., Noviana, M., & Hou, M. (2018). Nitric oxide in red blood cell adaptation to hypoxia. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 50(7), 621–634. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmy055>

