

Ekim 2025

FİZYOLOJİDE ÇAĞDAŞ YAKLAŞIMLAR

EDİTÖRLER

PROF. DR. GÖKHAN CESUR

ÖĞR. GÖR. ECEM ERSUNGUR



SERÜVEN
YAYINEVİ

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi

Birinci Basım / First Edition • © Ekim 2025

ISBN • 978-625-5749-13-0

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right to publish this book belongs to Serüven Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing

Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

Telefon / Phone: 05437675765

web: www.seruvenyayinevi.com

e-mail: seruvenyayinevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

FİZYOLOJİDE ÇAĞDAŞ YAKLAŞIMLAR

EKİM 2025

EDİTÖRLER

PROF. DR. GÖKHAN CESUR
ÖĞR. GÖR. ECEM ERSUNGUR

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

GLİAL HÜCRELERİN VE RESEPTÖRLERİN ŞİZOFRENİDE ROLÜ

<i>Ecem ERSUNGUR</i>	7
<i>Gökhan CESUR</i>	7

BÖLÜM 2

ÖDÜL VE CEZA MERKEZLERİ

<i>Ferhat ŞİRİNYILDIZ</i>	21
<i>Gökhan CESUR</i>	21
<i>Ecem ERSUNGUR</i>	21

BÖLÜM 3

PLETH VARIABİLİTY INDEX VE PERFUSİON INDEX PARAMETRELERİNİN HİDRASYON FİZYOLOJİSİNDEKİ YERİ

<i>İzel KAVAK</i>	33
-------------------------	----

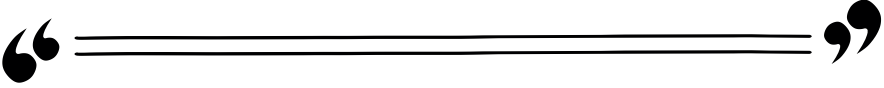
BÖLÜM 4

SİNDİRİM SİSTEMİNDE YAŞLANMA: FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

<i>İzel KAVAK</i>	47
<i>Gökhan CESUR</i>	47



GLİAL HÜCRELERİN VE RESEPTÖRLERİN ŞİZOFRENİDE ROLÜ



Ecem ERSUNGUR¹

Gökhan CESUR²

1 Öğr. Gör. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Hizmetleri Meslek
Yüksekokulu, Aydın/Türkiye. ecem.ersungur@adu.edu.tr

Orcid: 0000-0002-3240-7177

2 Prof. Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi. Tıp Fakültesi. Fizyoloji Anabilim
Dalı. Aydın/Türkiye. gokhan.cesur@adu.edu.tr

Orcid: 0000-0002-6943-7521

GİRİŞ

Şizofreni, algı ve düşünce süreçlerindeki bozulmalar, duygusal yanıt verme ve sosyal etkileşimlerdeki güçlüklerle karakterize edilen nöropsikiyatrik bir hastalıktır ve dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyerek, dünya çapında en önemli 15 hastalık nedeninden biri olarak kabul edilmektedir (Bashir and Gunturu 2024). Bu bozukluk, halüsinasyonlar, gerçek olmayan şeylere karşı gösterilen sabit bir inanç olan sanrılar ve mantıksız düşünceler gibi semptomların yanı sıra, duygusal düzleşme, ilgisizlik, sosyal ilişkilerde zorluklar ve bilişsel bozukluklar gibi olumsuz etkilerle de kendini gösterir. Bu karmaşık etiyojolojiyi anlamak, şizofreninin nörobiyolojik temellerini incelemeyi gerekli kılmaktadır. Bu bağlamda, şizofreninin patofizyolojisi dopamin, glutamat ve limbik sistem fonksiyonları ile yakından ilişkilidir. Etiyolojisi karmaşık ve çok faktörlü olup, nörotransmitter dengesizlikleri (dopamin, glutamat ve serotonin), nöroanatomik anormallikler ve genetik yatkınlık gibi temel faktörlerin şizofreninin gelişiminde belirleyici rol oynadığı düşünülmektedir (Xu et al. 2023). Sosyoekonomik açıdan düşük bireylerin şizofreni dahil olmak üzere psikiyatrik bozukluklardan daha fazla etkilendiği ve hastaların komorbid koşullar nedeniyle erken ölüm riski ile karşı karşıya olduğu, intihar oranlarının ise genel nüfusa kıyasla yaklaşık beş kat daha yüksek olduğu gözlemlenmektedir (Lewis and Levitt 2002; Li, Zhou, and Yi 2022). Cinsiyet ve toplumsal cinsiyet, şizofreninin epidemiyolojisinde, klinik görünümünde, tanısında ve tedavi yanıtında önemli bir rol oynar. Cinsiyete bağlı olarak başlangıç yaşında önemli farklılıklar görülmektedir. Semptomlar kadınlarda daha sık 25-35 yaşlarda ortaya çıkarken, erkeklerde 18-25 yaşları arasında ortaya çıkar. Bunların yanında, yapılan araştırmalar, erkeklerin baskın negatif semptomlar, daha az duygusal semptomlar ve alkol ve uyarıcı madde gibi zararlı ürünlerin kötüye kullanımı insidansı yaşama olasılığı daha yüksek olduğunu göstermiştir (Freedman et al. 1997; Ochoa et al. 2012). Şizofreninin nedenleri tam olarak bilinmemektedir, ancak genetik, çevresel ve nörogelişimsel faktörleri birlikte çalışarak hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Cinsiyetle ilgili biyolojik ve sosyokültürel nedenler, hastalığın nedenlerini anlamak için iyi araştırılmalıdır.

Gebelik sırasında anne adayının enfeksiyonlara yakalanması, psikososyal stres faktörleri ve esrar kullanımı gibi çevresel faktörler, bu sürece katkıda bulunan risk faktörleridir (Baier et al. 2015; Helaly and Ghorab 2023). Mitokondriyal disfonksiyon ve enerji üretimindeki bozukluklar, şizofreninin karmaşık yapısı nedeniyle metabolik bir bozukluk olarak da ele alınmaktadır (Duncan and Deisseroth 2024). Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi, redoks dengesini ve inflamatuvar süreçleri değiştirir. İltihaplanma, hastalığın patogenezinde doğrudan rol oynar. Çok sayıda genin ve bunların çevresel faktörlerle etkileşimlerinin şizofreni gelişimini etkilediği düşünülmektedir; tek bir gen hastalığın nedeni değildir (Stroup and Gray 2018).

Şizofreni

Şizofreninin gelişiminde, aşağıdaki üç olasılıktan birinin veya birden fazlasının rol oynayabileceği düşünülmektedir. Birinci olarak prefrontal kortekste glutamat nörotransmitteri aracılığıyla uyarılan sinapsların işlevinin bozulması sonucu, sinirsel iletimin engellenmesi veya sinyallerin işlevselliğini kaybetmesiyle ortaya çıkan geniş beyin alanlarının etkilen durumudur. İkinci olarak frontal loblar da dahil olmak üzere davranışla ilişkili beyin bölgelerinde dopamin salgılayan nöron gruplarının aşırı uyarılması sonucu oluşma olasılığıdır. Üçüncü olarak ise hipokampus çevresinde bulunan limbik sistemin, davranışsal düzenleme süreçlerinde anormal bir işleyiş sergilemesi sonucu oluşabileceği yapılan çalışmalarla ortaya görülmüştür (Kruse and Bustillo 2022). Frontal lobun şizofrenide önem arz etmesinin sebebi yapılan hayvan deneyleri araştırmalarında prefrontal lobların büyük alanında fazla lezyonlar meydana getirerek şizofreni benzeri bir zihinsel durum ortaya çıkarabilmesidir. Parkinson hastalarında yapılan çalışmalarda L-dopa ilacını kullanan bireylerde Parkinson hastalığının beyinde oluşturduğu lezyonlara faydalı olan ancak aynı zamanda bu kişilerde şizofreni benzeri semptomlar ortaya çıkardığı tespit edilmiştir. Ve bunun üzerine dopaminin şizofreni nedenlerinden biri olabileceği görüşü ortaya atılmıştır. Şizofrenide, mezensefalonun ventral tegmentumu ile substansiya nigranın medial ve üst kısımlarında yer alan dopaminerjik nöronların aşırı dopamin salgıladığı öne sürülmektedir. Bu nöronlar, lif uzantıları aracılığıyla limbik sistemin medyal ve anterior bölgelerine, özellikle hipokampus, amigdala, anterior kaudat çekirdek ve prefrontal lobun belirli bölgelerine projeksiyon yaparak mezolimbik dopaminerjik sistemi oluşturur. Şizofrenide dopaminerjik aşırı aktivitenin özellikle D₂ reseptörleri üzerinden gerçekleştiği, glutamaterjik hipofonksiyonun ise NMDA (N-metil D-aspartat) reseptör disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (Srivastav et al. 2023; Yang et al. 2024). Bu yapıların, davranışsal düzenleme ve bilişsel işlevlerin kontrolünde kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. Bunların yanında son yapılan çalışmalarda nöroinflamasyona neden olan glial hücrelerinin yüksek aktivasyonunun sebep olduğu düzensiz bağışıklık sistemi şizofreni dahil olmak üzere birçok nöropsikiyatrik bozuklukların temel sebebi olduğunu göstermektedir. Mikroglia hiperaktivitesinin azaltılması, nöroinflamasyonu sınırlayarak şizofreni semptomlarının hafiflemesine katkıda bulunabilir (Gober et al. 2022; Kim et al. 2024). Tüm bu veriler potansiyel terapötik müdahaleler hakkında yeni ipuçları sağlamaktadır. Bu sebeple, glial hücrelerin rollerini daha iyi araştırmalı ve tüm fonksiyonlarını daha iyi gözden geçirmeliyiz.

Terapötik Uygulamalar

Şizofreni tedavisinde, semptomları hafifleterek hastaların günlük işlevselliğini artırmayı amaçlayan antipsikotik ilaçlar temel tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Bu ilaçlar genel olarak iki ana gruba ayrılmaktadır:

birinci nesil (tipik) antipsikotikler, örneğin haloperidol, klorpromazin, pimo-
zid ve tioridazin, esas olarak dopamin reseptörlerini bloke ederken asetilkol-
lin, histamin ve norepinefrin sistemlerini de etkileyebilir. İkinci nesil (atipik)
antipsikotikler, örneğin klopazin, olanzapin, ketiapin ve risperidon, dopamin
inhibisyonuna ek olarak serotonin reseptörlerini de modüle ederek farklı bir
etki profili sergilemektedir. Ancak her iki ilaç grubu da geç diskinezi, akinezi,
düşme ve kırık riskleri, kardiyovasküler komplikasyonlar (örneğin aritmi, or-
tostatik hipotansiyon), pnömoni ve pulmoner embolizm/venöz tromboembo-
lizm gibi çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir (Khalid and Aparasu 2024).
Ayrıca, mevcut antipsikotiklerin, şizofreni ile ilişkili bilişsel bozukluklar ve
negatif semptomlar üzerindeki etkilerinin sınırlı olduğu bilinmektedir (Rey-
nolds 2024; Sabe et al. 2021). Güncel çalışmalar, şizofreninin negatif ve bilişsel
semptomlarının doğrudan dopaminerjik işlev bozukluğu ile ilişkili olmaya-
bileceğini öne sürmektedir (Scheller and Kirchhoff 2016). Mevcut antipsi-
kotik tedavilerin sınırlı etkinliği ve özellikle bilişsel ile negatif semptomlar
üzerindeki yetersiz etkisi göz önüne alındığında, şizofreni patobiyolojisinde
alternatif yollar araştırılmaktadır. Ancak, mevcut tedavilerin özellikle bilişsel
ve negatif semptomlar üzerindeki sınırlı etkisi, şizofreni patogenezinde glial
hücrelerin ve reseptörlerin rolünü araştırmayı zorunlu kılmaktadır. Araştır-
malar ışığında nörotransmitter bozukluklarına ek olarak, artan kanıtlar glial
hücrelerin de hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini göster-
mektedir. Bu hücre grubu, oligodendrositler, mikroglia ve astrositlerden olu-
şur ve aksonların miyelinasyonunu, metabolik ve yapısal desteği sağlamayı
ve merkezi sinir sisteminde bağışıklık tepkilerini kontrol etmeyi içerir. Glial
hücrelerdeki bozukluklar, nöronal iletişim ve homeostazın bozulmasına ne-
den olabilir ve bu da şizofreninin patogenezi açısından önemli bir rol oynar.
Bu nedenle, glial hücreler farmakolojik müdahaleler için bir hedef olarak ele
alınmaktadır.

Glial Hücreler ve Şizofreni

Başlangıçta yalnızca nöronları bir arada tutan destekleyici hücreler olarak
kabul edilen glial hücrelerin, günümüzde çok daha geniş bir işlev yelpazesine
sahip olduğu bilinmektedir (Glue et al. 2024). Uzun yıllar süren araştırma-
lar sonucunda, glialın yapısal desteğin ötesinde şizofreni patofizyolojisinde
de glial hücrelerin önemli yere sahip olduğunu, oligodendrositlerin miyelinli
aksonların oluşumunda, mikroglialının bağışıklık tepkilerinde ve astrositlerin
metabolik ve yapısal destek sağlama ile sinyal iletiminde rol oynadığı bunla-
rın yanında nöroendokrin fonksiyon, elektrolit homeostazı, detoksifikasyon,
nörotransmitter düzenlemesi gibi hayati süreçlerde kritik roller üstlendikle-
ri yapılan araştırmalarla anlaşılmıştır (Bora et al. 2011; Manu et al. 2023).
Merkezi sinir sisteminde tanımlanan nörogliaların beyin fonksiyonel bü-
tünlüğünü korumada rolünü anlamak şizofreni gibi karmaşık hastalıklarda
yeni müdahaleler geliştirmek açısından oldukça önemlidir. Bu tanımlanan

nöroglialar oligodendrositler, astrositler, mikroglia hücreleridir. Glial hücrelerin türlerine özgü patofizyolojik değişikliklerin yanı sıra, bu disfonksiyonlar sinaptik plastisite ve nöronal ağların yeniden düzenlenmesi üzerinde de belirgin etkiler göstermektedir. Bu nedenle, glial hücre disfonksiyonunun sinaptik düzeydeki rolü detaylı olarak incelenmelidir. Bu bölümde nörogliaların fonksiyonlarının yanı sıra şizofreni ile bağlantılarını açıklayacağız.

A-Oligodendrositlerin Şizofreni ile İlişkisi

Oligodendrositler beyaz maddede en bol hücre tipi olduğu için ana miyelinasyon kaynağıdır ve tüm glial hücrelerin %75'ini oluşturur. Görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalarda beyaz madde miktarının şizofreni hastalarında azaldığı bunun yanında miyelin bütünlüğü bozulduğu tespit edilmiştir (Breier et al. 1992). Aksonal yapıdaki değişikliklerin beyaz madde bütünlüğünde sorunlara sebep olduğunu ve bu sorunların şizofreni semptomlarının şiddetiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Beyaz madde kaybının, beyin bölgeleri arasındaki bağlantısallıkta bozulmaya yol açarak şizofreni patofizyolojisine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Cassoli et al. 2015). Ölüm sonrası yapılan analizler sonucunda şizofreni hastalarında oligodendrosit yoğunluğunun ve morfolojisinin sağlıklı bireylere kıyasla değiştiğini, bunun da metabolik süreçlerde bozukluklara sebep olduğu anlaşılmıştır (Cassoli et al. 2016; Vikhreva et al. 2016). Miyelin ve oligodendrosit ile ilişkili proteinlerin ekspresyonunda farklılıklar olduğunu proteomik çalışmalar sonucunda anlaşılmıştır. Ayrıca, demiyelinizasyon modeli kullanılarak yapılan deneysel çalışmalar, ketiapinin miyelin bütünlüğünü koruyarak şizofreni benzeri davranışları azalttığını öne sürmüştür. Bir başka yapılan araştırma insan oligodendrosit hücre kültürü üzerindedir ve N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör antagonisti MK-801'in enerji metabolizmasını etkilediğini ve klozapin'in bu değişiklikleri kısmen tersine çevirdiğini ortaya koymuştur (Wang et al. 2024). Bu bulgular, miyelin ve oligodendrosit disfonksiyonunun şizofreni patofizyolojisindeki potansiyel rolünü desteklemektedir. Çok yakın zamanlarda, oligodendrositler ve astrosit farklılaşmasının nöroinflamasyon kaynaklı inhibisyonunun miyelin bileşeni nervonik asit tarafından iyileştirilebileceği ve şizofrenide yeni bir tedavi şekline pencere açtığı bildirilmiştir (Garver, Holcomb, and Christensen 2008). Yetişkin bireylerde beyin gelişimi sırasında ve miyelin yarananması sonrasında oligodendrosit öncü hücreleri hasar oluşan bölgeye giderek olgun oligodendrositlere farklılaşabilir. Oluşan hasarı yeniden miyeline edebilir. Şizofreni hastalarına yapılan çalışmalarda antipsikotik ilaçların miyelin bütünlüğünü iyileştirebileceğini kanıtlamıştır (Stoklund Dittlau and Freude 2024). Ancak oligodendrosit öncü hücreleri üzerine kimse daha derinlemesine yoğunlaşmamıştır. Olgun oligodendrositlerin ve oligodendrosit öncü hücrelerinin şizofreni patobiyolojik ve tedavide etki yönünü iyi anlamak yeni geliştirilecek tedavi modüllüteleri hakkında fikir sağlayacağı düşünülmektedir.

B- Astrositlerin Şizofreni ile İlişkisi

Astrositler, beyindeki en bol glial hücrelerdir. Bu glialar karmaşık bir ağ oluşturarak beynin mikroçevresini düzenleyen ve nöronal bütünlüğün korunmasında kritik rol oynayan dinamik hücrelerdir (Purushotham and Buskila 2023). Bu hücreler, besin sağlama, atık uzaklaştırma, pH homeostazının korunması, kan akışının modülasyonu ve gliyal sıvı dinamiklerinin düzenlenmesi gibi temel fizyolojik işlevlerin yanı sıra, sinaptik plastisite, nörogeenez ve sinaptogenez süreçlerine aktif olarak katılır. Kan-beyin bariyerinin önemli bir bileşeni olarak görev yapmasının yanında gliotransmitter salınımı ve nörotransmitter geri dönüşümü yoluyla nöronal iletişime destek olurlar (Albini, Krawczun-Rygmazewska, and Cesca 2023). Astrositlerin bilişsel fonksiyonlar ve sinaptik plastisite üzerindeki düzenleyici etkileri, içerdiği beyinden türetilmiş nörotrofik faktör ve glial türevli nörotrofik faktör gibi nörotrofinler aracılığıyla nöronal olgunlaşma, hayatta kalma ve dopaminerjik sistemin fonksiyonlarının sürdürülmesiyle ilgili kritik rol üstlenir (Rodrigues-Amorim et al. 2018; Trépanier et al. 2016). Oligodendrositlere benzer şekilde, şizofreni patobiyolojisinde astrositler araştırılmıştır. Yapılan çalışmalar şizofrenide bu hücrelerin bozulduklarını, astrositik belirteç olan glial fibriler asit proteini için ekspresyonunun sonuçlarının bazıları artış gösterirken bazıları azalma veya değişiklik yok şeklinde sonuçlar bulunmuştur (Goudriaan et al. 2014). Bu sonuçların farklı çıkmasının birçok nedeni olabilir. Astrositlerdeki disfonksiyonun yanı sıra, mikrogliaların aşırı aktivasyonu da şizofrenide nöroinflamatuvar süreçlerin temel belirleyicilerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Tüm bu sonuçlara rağmen yapılan başka bir gen kümesi analizinde astrosit genetik değişikliklerinin şizofreni riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu ve bu bozuklukta astrositik bir rol olduğunu düşündüren hipotezleri güçlendirdiğini bulmuştur (Nebeling et al. 2023).

C-Mikrogliaların Şizofreni ile İlişkisi

Merkezi sinir sistemi hücrelerinin %10-15'ini temsil eden mikroglialar yerleşik bağışıklık hücreleri olarak bilinmektedirler. Esas dağılım yeri substantia nigra ve hipokampüstür. Hızlı hareket kabiliyetleri sebebiyle çevresini sürekli araştırarak herhangi bir yaralanmaya karşı hızla bir yanıt oluştururlar (Pathak and Sriram 2023). Patojenleri ve hücre kalıntılarını ortadan kaldırarak, nörogeze düzenleyerek, sinapsları oluşturarak ve ortadan kaldırarak ve beyne T-hücreleri sızmasına aracılık ederek beyin homeostazını korurlar (De Marchi et al. 2023). Mikroglia hücrelerinin yoğun aktivasyonu nöronal hasara, nöropsikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklara sebep olabilecek nöroinflamasyona neden olabilir (Fernandes et al. 2016). Patobiyolojik araştırmalar, şizofrenide bağışıklık sistemiyle ilişkili değişiklikler ve nöroinflamasyonun hastalığın patogeneze katkıda bulunabileceği yönünde kanıtlar sunmaktadır. Şizofreni hastalarında IL-1, IL-6, C-reaktif protein ve TNF- α gibi enflamatuar biyobelirteçlerin artışı bildirilmiş olup, bu durum mikroglia

aktivasyonu yoluyla merkezi sinir sisteminde enflamatuar yanıtı tetikleyebileceğini düşündürmektedir (Bloomfield et al. 2016). Yapılan araştırmalarda, postmortem çalışmalar şizofreni hastalarında mikrogliya aktivasyonunun arttığını ve mikrogliya yoğunluğunun yükseldiğini ortaya koymuştur, bu da nöroinflamasyonun hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. 2016 yılında yapılan ultra yüksek psikoz riski taşıyan ve şizofreni olan hastalarda artmış mikrogliyal aktivite tespit edilmiştir (Mattei et al. 2014). Minosiklin gibi farmakolojik ajanlar mikrogliya hiperaktivitesini azaltma yönünde etkisinden dolayı şizofreni tedavisinde ilginç bir araç olabilir (Kelly et al. 2015). Yapılan başka bir çalışmada antipsikotik ilaçlara ek olarak minosiklin kullanımının hastalarda görülen olumsuz ve bilişsel fonksiyonları iyileştirdiği tespit edilmiştir. Minosiklin kullanılan hayvan deneylerinde de benzer şekilde şizofreni benzeri davranışsal belirtilerde azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca, antipsikotiklerin mikrogliya aşırı aktivasyonunu hafiflettiği ve sitokin seviyelerini modüle ettiği gösterilmiş olsa da bazı araştırmalar başka bir grup antipsikotiklerle tedavi edilen hayvan modellerinde mikrogliya yoğunluğunu artırabileceğini öne sürmektedir (Cotel et al. 2015). Tüm bu bulgular, glial hücrelerin ve bunların reseptörlerinin şizofreni patogenezinde merkezi bir rol oynadığını ve gelecekteki terapötik hedefler için umut verici olduğunu göstermektedir.

Glial Hücre Disfonksiyonu ve Sinaptik Plastisite

Glial hücreler, yalnızca nöronlara yapısal destek sağlamakla kalmayıp, sinaptik plastisiteyi ve sinapsların yeniden düzenlenmesini (synaptic remodeling) doğrudan etkileyen aktif hücreler olarak tanımlanmaktadır (Stogsdill and Eroglu 2016). Özellikle astrositler, gliotransmitter salınımı ve nörotrofin üretimi yoluyla sinaptik güçlendirme ve uzun süreli potansiyasyon (LTP) süreçlerini modüle ederken, oligodendrositler miyelin bütünlüğü ve aksiyon potansiyel iletim hızı üzerinden sinaptik etkinliği dolaylı olarak düzenlemektedir (Rangel-Gomez et al. 2024). Şizofreni hastalarında gözlemlenen glial disfonksiyon, sinaptik bağlantı yoğunluğunda azalma ve dendritik spine kaybıyla ilişkilendirilmiş olup, bilişsel ve davranışsal bozuklukların ortaya çıkmasında kritik bir rol oynamaktadır (Yu et al. 2024).

NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör disfonksiyonu, şizofrenide öne çıkan glutamaterjik bozukluklardan biri olarak tanımlanmıştır ve oligodendrosit-astrocit etkileşimlerini de dolaylı olarak etkileyebilir. NMDA reseptörlerinin işlev bozukluğu, astrositlerin kalsiyum sinyallemesini bozarak gliotransmitter salınımını azaltır ve bu durum nöronal ağların stabilitesini tehlikeye atar (Akinlaja and Nishiyama 2024). Ayrıca oligodendrositlerdeki enerji metabolizması ve miyelin üretimi NMDA sinyalleri ile yakından ilişkilidir; bu sinyallerin azalması veya bloke edilmesi, aksiyon potansiyeli iletim hızını düşürerek prefrontal korteks ve hipokampus arasındaki bağlantısalılığı bozabilir (Wang et al. 2025). Bu mekanizmalar, şizofrenide gözlemlenen

bilişsel defisit ve negatif semptomların moleküler düzeyde açıklanmasında önemli bir kavrayış sunmaktadır.

Son olarak, glial hücre disfonksiyonunun sinaptik plastisite üzerindeki etkisi, potansiyel terapötik müdahaleler için kritik bir hedef olarak öne çıkmaktadır. Gliotransmitter modülasyonu veya oligodendrosit öncü hücrelerinin uyarılması yoluyla sinaptik bağlantıların yeniden yapılandırılması, şizofreni tedavisinde bilişsel semptomları iyileştirmeye yönelik umut verici stratejiler arasında yer almaktadır (Rodrigues-Amorim et al. 2022). Bu bağlamda, glial hücrelerin sinaptik plastisite üzerindeki fonksiyonel rolleri daha detaylı olarak incelenmeli ve farmakolojik veya hücresele müdahalelerle sinaptik yapıların geri döndürülebilirliği araştırılmalıdır.

SONUÇ

Glial hücreler, yalnızca nöronlara yapısal destek sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda nöroinflamasyon ve bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde de kritik roller üstlenmektedir. Glial hücreler ve reseptörler, şizofrenide nöronal iletişim, sinaptik plastisite, inflamatuvar yanıtlar ve metabolik süreçleri kontrol eder. Aşırı bağışıklık sistemi aktivasyonu, şizofrenide görülen ve bilişsel ve duygusal yetenekleri bozabilen nöroinflamatuvar süreçlerle ilişkilendirilmiştir. Bu bağlamda, nikotinik kolinerjik reseptörler ve Toll benzeri reseptörler gibi glial hücre ifadeli reseptör sistemleri, nöroinflamasyonun düzenlenmesinde önemli hedefler olarak öne çıkmaktadır. Bu reseptörleri hedefleyen farmakolojik bileşiklerin geliştirilmesi, şizofreni tedavisinde yeni terapötik yaklaşımlara kapı aralayabilir. Ancak, bu stratejilerin etkinliği ve güvenliği değerlendirilirken, potansiyel yan etkiler ve sınırlamalar göz önünde bulundurulmalıdır. Dolayısıyla, glial hücreler ve reseptör sistemlerinin düzenlenmesi, şizofreninin patobiyolojisine yönelik kapsamlı bir anlayış geliştirilmesine ve yenilikçi tedavi yaklaşımlarının ortaya çıkmasına katkı sağlayabilir. Gelecekte yapılacak çalışmaların, glial reseptörlerin modülasyonuna odaklanan yeni farmakolojik stratejilerle, hem nöroinflamasyonun hem de bilişsel semptomların iyileştirilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Akinlaja, Yetunde O., and Akiko Nishiyama. 2024. 'Glial Modulation of Synapse Development and Plasticity: Oligodendrocyte Precursor Cells as a New Player in the Synaptic Quintet'. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 12:1418100. doi:10.3389/fcell.2024.1418100.
- Albini, Martina, Alicja Krawczun-Rygmaczewska, and Fabrizia Cesca. 2023. 'Astrocytes and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)'. *Neuroscience Research* 197:42–51. doi:10.1016/j.neures.2023.02.001.
- Baier, Carlos J., María E. Pallarés, Ezequiela Adrover, Melisa C. Monteleone, Marcela A. Brocco, Francisco J. Barrantes, and Marta C. Antonelli. 2015. 'Prenatal Restraint Stress Decreases the Expression of Alpha-7 Nicotinic Receptor in the Brain of Adult Rat Offspring'. *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 18(4):435–45. doi:10.3109/10253890.2015.1022148.
- Bashir, Saif, and Sasidhar Gunturu. 2024. 'Delusional Misidentification Syndrome'. in *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Bloomfield, Peter S., Sudhakar Selvaraj, Mattia Veronese, Gaia Rizzo, Alessandra Bertoldo, David R. Owen, Michael A. P. Bloomfield, Ilaria Bonoldi, Nicola Kalk, Federico Turkheimer, Philip McGuire, Vincenzo De Paola, and Oliver D. Howes. 2016. 'Microglial Activity in People at Ultra High Risk of Psychosis and in Schizophrenia: An [¹¹C]PBR28 PET Brain Imaging Study'. *American Journal of Psychiatry* 173(1):44–52. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14101358.
- Bora, Emre, Alex Fornito, Joaquim Radua, Mark Walterfang, Marc Seal, Stephen J. Wood, Murat Yücel, Dennis Velakoulis, and Christos Pantelis. 2011. 'Neuroanatomical Abnormalities in Schizophrenia: A Multimodal Voxelwise Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis'. *Schizophrenia Research* 127(1–3):46–57. doi:10.1016/j.schres.2010.12.020.
- Breier, A., R. W. Buchanan, A. Elkashef, R. C. Munson, B. Kirkpatrick, and F. Gellad. 1992. 'Brain Morphology and Schizophrenia. A Magnetic Resonance Imaging Study of Limbic, Prefrontal Cortex, and Caudate Structures'. *Archives of General Psychiatry* 49(12):921–26. doi:10.1001/archpsyc.1992.01820120009003.
- Cassoli, Juliana S., Keiko Iwata, Johann Steiner, Paul C. Guest, Christoph W. Turck, Juliana M. Nascimento, and Daniel Martins-de-Souza. 2016. 'Effect of MK-801 and Clozapine on the Proteome of Cultured Human Oligodendrocytes'. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 10:52. doi:10.3389/fncel.2016.00052.
- Cassoli, Juliana Silva, Paul C. Guest, Berend Malchow, Andrea Schmitt, Peter Falkai, and Daniel Martins-de-Souza. 2015. 'Disturbed Macro-Connectivity in Schizophrenia Linked to Oligodendrocyte Dysfunction: From Structural Findings to Molecules'. *NPJ Schizophrenia* 1:15034. doi:10.1038/npjschz.2015.34.
- Cotel, Marie-Caroline, Ewelina M. Lenartowicz, Sridhar Natesan, Michel M. Modo, Jonathan D. Cooper, Steven C. R. Williams, Shitij Kapur, and Anthony C. Vernon. 2015. 'Microglial Activation in the Rat Brain Following Chronic An-

- tipsychotic Treatment at Clinically Relevant Doses'. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 25(11):2098–2107. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.08.004.
- De Marchi, Fabiola, Ivana Munitic, Lea Vidatic, Eliša Papić, Valentino Rački, Jerneja Nimac, Igor Jurak, Gabriela Novotni, Boris Rogelj, Vladimira Vuletic, Rajka M. Liscic, Jason R. Cannon, Emanuele Buratti, Letizia Mazzini, and Silva Hecimovic. 2023. 'Overlapping Neuroimmune Mechanisms and Therapeutic Targets in Neurodegenerative Disorders'. *Biomedicines* 11(10):2793. doi:10.3390/biomedicines11102793.
- Duncan, Laramie, and Karl Deisseroth. 2024. 'Are Novel Treatments for Brain Disorders Hiding in Plain Sight?' *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 49(1):276–81. doi:10.1038/s41386-023-01636-x.
- Fernandes, B. S., J. Steiner, H. G. Bernstein, S. Dodd, J. A. Pasco, O. M. Dean, P. Nardin, C. A. Gonçalves, and M. Berk. 2016. 'C-Reactive Protein Is Increased in Schizophrenia but Is Not Altered by Antipsychotics: Meta-Analysis and Implications'. *Molecular Psychiatry* 21(4):554–64. doi:10.1038/mp.2015.87.
- Freedman, R., H. Coon, M. Myles-Worsley, A. Orr-Urtreger, A. Olincy, A. Davis, M. Polymeropoulos, J. Holik, J. Hopkins, M. Hoff, J. Rosenthal, M. C. Waldo, F. Reimherr, P. Wender, J. Yaw, D. A. Young, C. R. Breese, C. Adams, D. Patterson, L. E. Adler, L. Kruglyak, S. Leonard, and W. Byerley. 1997. 'Linkage of a Neurophysiological Deficit in Schizophrenia to a Chromosome 15 Locus'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94(2):587–92. doi:10.1073/pnas.94.2.587.
- Garver, David L., Jennifer A. Holcomb, and James D. Christensen. 2008. 'Compromised Myelin Integrity during Psychosis with Repair during Remission in Drug-Responding Schizophrenia'. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 11(1):49–61. doi:10.1017/S1461145707007730.
- Glue, Paul, Colleen Loo, Johnson Fam, Hsien-Yuan Lane, Allan H. Young, Peter Surman, and BEDROC study investigators. 2024. 'Extended-Release Ketamine Tablets for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Placebo-Controlled Phase 2 Trial'. *Nature Medicine* 30(7):2004–9. doi:10.1038/s41591-024-03063-x.
- Gober, Ryan, Maryam Ardalan, Seyedeh Marziyeh Jabbari Shiadeh, Linda Duque, Susanna P. Garamszegi, Maureen Ascona, Ayled Barreda, Xiaoyan Sun, Carina Mallard, and Regina T. Vontell. 2022. 'Microglia Activation in Postmortem Brains with Schizophrenia Demonstrates Distinct Morphological Changes between Brain Regions'. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)* 32(1):e13003. doi:10.1111/bpa.13003.
- Goudriaan, Andrea, Christiaan de Leeuw, Stephan Ripke, Christina M. Hultman, Pamela Sklar, Patrick F. Sullivan, August B. Smit, Danielle Posthuma, and Mark H. G. Verheijen. 2014. 'Specific Glial Functions Contribute to Schizophrenia Susceptibility'. *Schizophrenia Bulletin* 40(4):925–35. doi:10.1093/schbul/sbt109.

- Helaly, Ahmed Mohamed Nabil, and Doaa Shame El Din Ghorab. 2023. 'Schizophrenia as Metabolic Disease. What Are the Causes?' *Metabolic Brain Disease* 38(3):795–804. doi:10.1007/s11011-022-01147-6.
- Kelly, Deanna L., Kelli M. Sullivan, Joseph P. McEvoy, Robert P. McMahon, Heidi J. Wehring, James M. Gold, Fang Liu, Dale Warfel, Gopal Vyas, Charles M. Richardson, Bernard A. Fischer, William R. Keller, Maju Mathew Koola, Stephanie M. Feldman, Jessica C. Russ, Richard S. E. Keefe, Jennifer Osing, Leeka Hubzin, Sharon August, Trina M. Walker, and Robert W. Buchanan. 2015. 'Adjunctive Minocycline in Clozapine-Treated Schizophrenia Patients With Persistent Symptoms'. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 35(4):374–81. doi:10.1097/JCP.0000000000000345.
- Khalid, Javeria, and Rajender R. Aparasu. 2024. 'Adverse Effects Associated with Antipsychotic Use in Older Adults'. *Expert Opinion on Drug Safety* 23(9):1157–71. doi:10.1080/14740338.2024.2386377.
- Kim, Minah, Woori Choi, Sunah Choi, Harin Oh, Jongrak Kim, Jungha Lee, Su-Jin An, Jun Seo Hwang, Yun-Sang Lee, In Chan Song, Sun-Young Moon, Silvia Kyungjin Lho, Sang Soo Cho, and Jun Soo Kwon. 2024. 'In Vivo Reactive Astrocyte Imaging in Patients With Schizophrenia Using Fluorine 18-Labeled THK5351'. *JAMA Network Open* 7(5):e2410684. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.10684.
- Kruse, Andreas O., and Juan R. Bustillo. 2022. 'Glutamatergic Dysfunction in Schizophrenia'. *Translational Psychiatry* 12(1):500. doi:10.1038/s41398-022-02253-w.
- Lewis, David A., and Pat Levitt. 2002. 'Schizophrenia as a Disorder of Neurodevelopment'. *Annual Review of Neuroscience* 25:409–32. doi:10.1146/annurev.neuro.25.112701.142754.
- Li, Xin, Wanyan Zhou, and Zhenghui Yi. 2022. 'A Glimpse of Gender Differences in Schizophrenia'. *General Psychiatry* 35(4):e100823. doi:10.1136/gpsych-2022-100823.
- Manu, Doina Ramona, Mark Slevin, Laura Barcutan, Timea Forro, Tudor Boghitoiu, and Rodica Balasa. 2023. 'Astrocyte Involvement in Blood-Brain Barrier Function: A Critical Update Highlighting Novel, Complex, Neurovascular Interactions'. *International Journal of Molecular Sciences* 24(24):17146. doi:10.3390/ijms242417146.
- Mattei, Daniele, Anaïs Djodari-Irani, Ravit Hadar, Andreas Pelz, Lourdes Fernandez de Cossío, Thomas Goetz, Marina Matyash, Helmut Kettenmann, Christine Winter, and Susanne A. Wolf. 2014. 'Minocycline Rescues Decrease in Neurogenesis, Increase in Microglia Cytokines and Deficits in Sensorimotor Gating in an Animal Model of Schizophrenia'. *Brain, Behavior, and Immunity* 38:175–84. doi:10.1016/j.bbi.2014.01.019.
- Nebeling, Felix Christopher, Stefanie Poll, Lena Christine Justus, Julia Steffen, Kevin Keppler, Manuel Mittag, and Martin Fuhrmann. 2023. 'Microglial Motility Is Modulated by Neuronal Activity and Correlates with Dendritic Spine Plasticity

- in the Hippocampus of Awake Mice'. *eLife* 12:e83176. doi:10.7554/eLife.83176.
- Ochoa, Susana, Judith Usall, Jesús Cobo, Xavier Labad, and Jayashri Kulkarni. 2012. 'Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review'. *Schizophrenia Research and Treatment* 2012:916198. doi:10.1155/2012/916198.
- Pathak, Dhruva, and Krishnan Sriram. 2023. 'Neuron-Astrocyte Omnidirectional Signaling in Neurological Health and Disease'. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 16:1169320. doi:10.3389/fnmol.2023.1169320.
- Purushotham, Sushmitha S., and Yossi Buskila. 2023. 'Astrocytic Modulation of Neuronal Signalling'. *Frontiers in Network Physiology* 3:1205544. doi:10.3389/fnetp.2023.1205544.
- Rangel-Gomez, Mauricio, Cristina M. Alberini, Benjamin Deneen, Gabrielle T. Drummond, Tiina Manninen, Mriganka Sur, and Aleksandra Vicentic. 2024. 'Neuron-Glial Interactions: Implications for Plasticity, Behavior, and Cognition'. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 44(40):e1231242024. doi:10.1523/JNEUROSCI.1231-24.2024.
- Reynolds, Gavin P. 2024. 'Understanding the Therapeutic Action of Antipsychotics: Not yet Beyond Striatal Dopamine? A Comment on Direktor et al. (2024)'. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 27(7):pyae028. doi:10.1093/ijnp/pyae028.
- Rodrigues-Amorim, Daniela, Tania Rivera-Baltanás, João Bessa, Nuno Sousa, María de Carmen Vallejo-Curto, Cynthia Rodríguez-Jamardo, María Elena de Las Heras, Roberto Díaz, Roberto Carlos Agís-Balboa, J. M. Olivares, and Carlos Spuch. 2018. 'The Neurobiological Hypothesis of Neurotrophins in the Pathophysiology of Schizophrenia: A Meta-Analysis'. *Journal of Psychiatric Research* 106:43–53. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.09.007.
- Rodrigues-Amorim, Daniela, Tania Rivera-Baltanás, Patricia Fernández-Palleiro, Marta Iglesias-Martínez-Almeida, Luis Freiría-Martínez, Cynthia Jarmardo-Rodriguez, María Del Carmen Vallejo-Curto, María Álvarez-Ariza, Marta López-García, Elena de Las Heras, Alejandro García-Caballero, José Manuel Olivares, and Carlos Spuch. 2022. 'Changes in the Brain Extracellular Matrix Composition in Schizophrenia: A Pathophysiological Dysregulation and a Potential Therapeutic Target'. *Cellular and Molecular Neurobiology* 42(6):1921–32. doi:10.1007/s10571-021-01073-8.
- Sabe, Michel, Nan Zhao, Alessio Crippa, and Stefan Kaiser. 2021. 'Antipsychotics for Negative and Positive Symptoms of Schizophrenia: Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Acute Phase Trials'. *NPJ Schizophrenia* 7(1):43. doi:10.1038/s41537-021-00171-2.
- Scheller, Anja, and Frank Kirchhoff. 2016. 'Endocannabinoids and Heterogeneity of Glial Cells in Brain Function'. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 10:24. doi:10.3389/fnint.2016.00024.
- Srivastav, Sunil, Xiaoying Cui, Roger Bitencourt Varela, James P. Kesby, and Darryl

- Eyles. 2023. 'Increasing Dopamine Synthesis in Nigrostriatal Circuits Increases Phasic Dopamine Release and Alters Dorsal Striatal Connectivity: Implications for Schizophrenia'. *Schizophrenia (Heidelberg, Germany)* 9(1):69. doi:10.1038/s41537-023-00397-2.
- Stogsdill, Jeff A., and Cagla Eroglu. 2016. 'The Interplay between Neurons and Glia in Synapse Development and Plasticity'. *Current Opinion in Neurobiology* 42:1. doi:10.1016/j.conb.2016.09.016.
- Stoklund Dittlau, Katarina, and Kristine Freude. 2024. 'Astrocytes: The Stars in Neurodegeneration?' *Biomolecules* 14(3):289. doi:10.3390/biom14030289.
- Stroup, T. Scott, and Neil Gray. 2018. 'Management of Common Adverse Effects of Antipsychotic Medications'. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 17(3):341–56. doi:10.1002/wps.20567.
- Trépanier, M. O., K. E. Hopperton, R. Mizrahi, N. Mechawar, and R. P. Bazinet. 2016. 'Postmortem Evidence of Cerebral Inflammation in Schizophrenia: A Systematic Review'. *Molecular Psychiatry* 21(8):1009–26. doi:10.1038/mp.2016.90.
- Vikhreva, O. V., V. I. Rakhmanova, D. D. Orlovskaya, and N. A. Uranova. 2016. 'Ultrastructural Alterations of Oligodendrocytes in Prefrontal White Matter in Schizophrenia: A Post-Mortem Morphometric Study'. *Schizophrenia Research* 177(1–3):28–36. doi:10.1016/j.schres.2016.04.023.
- Wang, Jingxiong, Hua Zhang, Marc Augenreich, Luis Martinez-Lemus A, Zhenguo Liu, Xunlei Kang, Bo Lu, Hui-Ming Chang, Edward T. H. Yeh, Juan Cata, Srikanth Rangaraju, Heike Wulff, and De-Pei Li. 2025. 'Microglia-Mediated Synaptic Dysfunction Contributes to Chemotherapy-Related Cognitive Impairment'. *Journal of Neurochemistry* 169(3):e70024. doi:10.1111/jnc.70024.
- Wang, Xiaona, Jiacheng Fu, Huiying Wang, Cong Liu, Yongping Zhang, Cai Song, and Changhong Wang. 2024. 'Glia Dysfunction in Schizophrenia: Evidence of Possible Therapeutic Effects of Nervonic Acid in a Preclinical Model'. *Psychopharmacology* 241(11):2271–87. doi:10.1007/s00213-024-06632-7.
- Xu, Yuxiang, Yongjie Li, Changqing Wang, Tingting Han, Haixuan Liu, Lin Sun, Jun Hong, Makoto Hashimoto, and Jianshe Wei. 2023. 'The Reciprocal Interactions between Microglia and T Cells in Parkinson's Disease: A Double-Edged Sword'. *Journal of Neuroinflammation* 20:33. doi:10.1186/s12974-023-02723-y.
- Yang, Kai-Chun, Bang-Hung Yang, Mu-N. Liu, Ying-Jay Liou, and Yuan-Hwa Chou. 2024. 'Cognitive Impairment in Schizophrenia Is Associated with Prefrontal-Striatal Functional Hypoconnectivity and Striatal Dopaminergic Abnormalities'. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 38(6):515–25. doi:10.1177/02698811241257877.
- Yu, Yang, Ran Chen, Kaiyue Mao, Maoyan Deng, and Zhigang Li. 2024. 'The Role of Glial Cells in Synaptic Dysfunction: Insights into Alzheimer's Disease Mechanisms'. *Aging and Disease* 15(2):459–79. doi:10.14336/AD.2023.0718.



ÖDÜL VE CEZA MERKEZLERİ

“ ”

Ferhat ŞİRİNYILDIZ¹

Gökhan CESUR²

Ecem ERSUNGUR³

1 Dr. Öğr. Üyesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi. Tıp Fakültesi. Fizyoloji Anabilim Dalı. Aydın/Türkiye,

E-mail: ferhat.sirinyildiz@adu.edu.tr

2 Prof. Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi. Tıp Fakültesi. Fizyoloji Anabilim Dalı. Aydın/Türkiye, gokhan.cesur@adu.edu.tr

3 Öğr. Gör. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Aydın/Türkiye. E-mail: ecem.ersungur@adu.edu.tr

GİRİŞ

İnsan beyininde bulunan ödül ve ceza merkezi, kişilerin günlük yaşamında ne yapmak istediklerinden ve bununla beraber aldıkları motivasyonu da içermektedir (Michel-Chávez et al. 2015). Aynı zamanda bu sadece alınan haz olarak düşünülmemelidir. Kişi bazı bozukluklarla beraber ödül mekanizmasının bozulmasıyla durumu ceza olarak algılayabilir (Borsook et al. 2016). Beyindeki ödül merkezi oluşumunda bazı bölgeler yer alır. Bu bölgeler ventral tegmental alan, nucleus accumbens, prefrontal korteks, amigdala ve hipokampus. Bu bölgeler dopamin üretimi sağlayan ventral tegmental alan ile başlar. Nucleus accumbens ise dopamin sinyallerini alır ve bu sinyalleri prefrontal kortekse gönderir. Burada sinyaller değerlendirilir. Amigdala ve hipokampus ise işlemeyi sağlar.

Ceza merkezi ise amigdala, anterior singulat korteks ve insuladır. Amigdala olumsuz sinyalleri alır ve kortekse gönderir. Burada mental ve fiziksel olarak sinyal işlenir. Insula ise bu deneyimleri yorumlar (Dichter, Damiano, and Allen 2012a; Michel-Chávez et al. 2015).

Limbik sistemde bu merkezler ile ilişkilidir. Alınan uyarı limbik sistem tarafından iç organlara iletilir. İleti bir ödül olarak algılanırsa verilen yanıtın kolaylaştırılmasına olanak sağlanır. Ödüllerin yanıtının tekrarlanması ve ceza yanıtlarının gizlenmesi ise ödül ceza merkezlerinin bir dengesidir (Ressler 2004). Ventral tegmental alan ile başlayan dopamin üretimi ödül/ceza merkezleri ile doğrudan ilişkilidir. Dolayısıyla dopamin bu merkezde oldukça kritik rol oynamaktadır. Ventral tegmental alandaki dopamin nöronlar ödüllere oluşturulacak yanıtların oluşumunda etkilidir. Ventral tegmental alandaki nöronlar afferent ve efferent etkileri, gen ifadeleri açısından farklılıklar oluştururlar (Volman et al. 2013). Tip I nöronlar beklenen ödülün gerçekleşmesine duyarlıyken, Tip II ve III nöronlar ödülün tahin edilmesine duyarlı yanıtlar oluştururlar. Ventral tegmental alandaki nöronların yarısından fazlası dopaminergicdir. Bu nöronlar tek bir bölgeye iletim yaparlar bu bölgeler nucleus accumbens, prefrontal korteks ve amigdalayı içerir (Cohen et al. 2012).

Ceza merkezinde ise etkin görev yapan singulat korteksin ventral kısmı ceza merkezi ile ilgilidir. Cezanın oluşturduğu duygusal sonuçlar singulat korteksin farklı bölgelerinde incelenir. Genellikle ceza mekanizması olarak ele alınsa bile singulat korteks ödül merkezi ile de doğrudan ilişkilidir. Fakat ödül ve ceza merkezi olarak karşılaştırmalı incelemeler azdır. Dolayısıyla singulat korteksin ceza merkezi olarak daha aktif olduğu düşünülmektedir (Fujiwara et al. 2009).

Duygunun Tanımı ve Ödül Merkezleri

Duygular, ödül ve cezadan kaynaklanan, birbiri ile ilişkili üstün serebral işlevler grubu olarak tanımlanır. Sinir biliminde birçok duygunun meydana

gelmesinden sorumlu olan kortikal ve subkortikal yapıları kapsayan sinir devreleri vardır; prefrontal korteks, amigdala, ön singulat korteks, hipokampus ve insuladır (Plum, Mountcastle, and Geiger 1987; Rj 2003; Rolls 2001). Bu merkezlerin işlevsel sonuçları duygusal deneyimlerle yakından ilişkilidir. Duygu; ödüller ve cezalar tarafından ortaya çıkan durum olarak tanımlanır (Rolls 2021). Ödül, bir canlının erişebilmek için uğraşıp, çaba harcadığı; ceza ise kaçmak istediği bir olaydır. Ödüle örnek olarak; yemek, para, nazik bir dokunuş, övgü gibi mutluluk hissettiren olaylar sayılabilirken; cezaya örnek olarak, yüksek ses, öfke, korku sayılabilir. Ceza merkezlerinin aktivasyonu, ödül merkezlerinin baskılanmasıyla ters orantılı biçimde çalışır (Rolls 2023). Bu konu ile ilgili maymunlarla bir deney yapılmıştır. Deneyin amacı; beynin ödül ve ceza merkezlerini elektriksel uyarıcılar ile haritalamaktır. Beynin farklı noktalarına elektrotlar yerleştirilmiştir. Böylece maymun bu elektriksel uyarıdan haz aldığı kadar kaldırıcı kullanarak devam ettiği, en sevdiği yemeğe bile ulaşmak için çaba sarf etmediği gözlemlenmiş ve ödül merkezinin medial ön beyin demeti boyunca yer aldığı, hipotalamusun lateral ve ventromedial çekirdeklerinde bulunduğu anlaşılmıştır. Ancak burada hassas bir nokta vardır. Bu bölge ödül ya da haz merkezi olduğu kadar aşırı uyarımda öfke ve hiddet merkezidir. Yani bu deneye bakılarak yer haritalanırken; zayıf uyaranların ödüllendirme merkezi ifadesine, aşırı uyaranların ceza merkezi olarak raporlanmıştır. İkincil alan ödül merkezi ise; hipotalamustaki amigdala, talamusun bazı alanları ve bazal ganglionlar olarak sıralanır (Guyton and Hall 2007).

Ceza Merkezleri

Maymunlarla yapılan klasik deneylerde, elektriksel uyarı uygulanan bölgelerde hayvanlar bu uyarılardan rahatsızlık duyarak kaçma davranışı göstermiş ve kaldıracı basmayı reddetmişlerdir. Bu tür kaçma veya “cezadan kaçınma” davranışlarının ortaya çıkmasına yol açan sinirsel bölgeler arasında, mezensefalonda Sylvius kanalını çevreleyen santral gri madde (central gray), yukarı doğru uzanan talamus ve hipotalamusun periventriküler bölgeleri yer almaktadır. Amigdala ve hipokampusun belirli alt bölgeleri de daha az şiddette ceza uyarıları için ikincil cezalandırma alanları olarak tanımlanmıştır. Bu anatomik lokalizasyon, korku, acı ve hoşnutsuz hislerin sinirsel temelini göstermesi açısından önemlidir.

Bu cezalandırma alanlarının aktivasyonunun yalnızca davranışsal kaçma ve kaçınanlık tepkilerini değil, aynı zamanda ödül merkezlerinin baskılanmasını da tetiklediği bulunmuştur; cezanın ve hoşlanmayan uyarıların, haz deneyimiyle ilişkili devrelerin aktivitesini azaltması, cezaya karşı duyarlılığın daha baskın olmasıyla ilişkilidir. Ayrıca, bu tür deneyler sinirsel ve fizyolojik tepkilerin (örneğin pupil genişlemesi, kaçınma davranışı, vücut öfkelenmesi gibi otomatik tepkiler) ortaya çıkmasına aracılık eden devrelerin, limbik sistem ve beyin sapı arasında sıkı bağlantılar içerdiğini göstermektedir (Broomer et al. 2024; Guyton and Hall 2007).

Öfke-Ceza Merkezi İlişkisi

Hipotalamus, limbik sistem ve ilişkili kortikal yapılar, duygulanım ve davranışsal tepkilerin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. Öfke durumunda organizmada fizyolojik değişimler görülür: kas gerilmesi, tüy dikenleşmesi, tıslama, vücut postüründe değişim, salyalanma artışı ve pupil dilatasyonu gibi tepkiler ortaya çıkar. Bu tepkiler, otonom sinir sistemi aracılığıyla kontrol edilir ve hipotalamusun özellikle ventromedial çekirdeklerinden gelen inhibe edici uyarılar aracılığıyla sınırlanmaya çalışılır.

Ek olarak, öfke düzenlenmesinde hipokampus ve ön limbik korteks bölgeleri kritik işlevler üstlenir. Özellikle ön singulat girus ve girus subkallozum, öfkeyi bastırıcı (inhibisyonel) sinyaller üretme kapasitesine sahiptir. Bu alanlar, limbik sistemin duygu üretim bölgeleri ile prefrontal kontrol alanları arasında bir ara bağlantı işlevi görerek, öfke tepkisini hem bilişsel hem duysal düzlemlerde dengelemeye katkı sağlar. Örneğin, bir çalışmada hipotalamusun öfke-iletim ağındaki bağlantılar ile bireylerin agresyon skorları arasında ilişki olduğu; ventromedial hipotalamus bağlantılarının yüksek agresyon eğilimi ile bağlantılı bulunduğu bildirilmiştir (Guyton and Hall 2007; Yao, Chen, and Li 2025).

Alışma ve Pekiştirme

Bir davranışın, seçimin ya da çevrenin sonuçları, motivasyon ve karar verme süreçlerinde büyük bir etkiye sahiptir. Bu sonuçlar, olumlu şekilde ödülleri veya olumsuz yönden cezalar şeklinde olabilir ve bireyin davranışını güçlü bir şekilde yönlendirebilir (Davison and McCarthy 2016). Ödüller, organizmaların elde etmeyi hedefledikleri uyarılar olarak tanımlanırken, cezalar ise kaçınılması gereken uyarılardır. Pekiştirme, bir davranışın tekrarını artırabilen uyarıcılarla ilişkilidir; olumlu pekiştirme genellikle ödülleri eşdeğer kabul edilir. Negatif pekiştirme ise, olumsuz bir uyarının ortadan kalkmasıyla davranışsal tepkilerdeki artışı ifade eder. Bu duygusal yanıtlar öğrenme ve pekiştirme mekanizmalarıyla da biçimlenir. Ceza ise, hoşlanılmayan bir uyarının sunulması veya istenen bir uyarının kaybedilmesiyle gerçekleşir (Koob 2015). Araştırmalar, pozitif ve negatif pekiştirmenin beynin bağımlılık gelişimi ve sürdürülmesindeki kritik rolünü vurgulamaktadır. Bağımlılar, ödüllere yönelme ve cezadan kaçınma yerine, genellikle bu ödülleri uyumsuz davranışlarla ilişkilendirir ve diğer ihtiyaçlardan fedakârlık yaparak ödülleri aramaya devam ederler. Bu bağlamda, ödül ve ceza mekanizmalarının beyin üzerindeki etkilerinin anlaşılması, madde bağımlılığının nörobiyolojik temellerini kavrayabilmek açısından son derece önemlidir (Nestler 2017).

Yapılan hayvan deneyleri sonuçlarına göre; ödül veya cezaya tabii olmayan davranışların çok zor hatırlandığını göstermiştir. Beyinden elde edilen elektriksel kayıtların, uyarıların tekrarı oluşmadığı zaman söndüğünü göstermiştir. Bu uyarıları canlı tutan şeyse ödül veya cezaya olan doygunluk durumudur. Doy-

gunluk durumuna ulaşınca hayvana artık uyarana alışır ve onu ihmal eder. Şayet uyarı şiddetlenerek devam ederse; burada yanıt pekişir ve limbik sistemde saklanır (Guyton and Hall 2007). Madde bağımlılar üzerinde yapılan bir araştırmada bağımlı bireylerin cezaya karşı duyarlılıklarının önemli ölçüde azaldığını ortaya koymuştur. Kokain bağımlısı katılımcıların davranışsal ceza duyarlılığında azalma ile ilişkilendirilen bir durum gözlemlenmiştir; bu, dorsal anterior singulat korteks, sağ insula ve sağ prefrontal korteks gibi beyin bölgelerinde belirgin bir aktivasyon kaybına yol açtığı anlaşılmıştır (Hester et al. 2013).

Ödül Sistemi ve Bağımlılık İlişkisi

Ödül ve ceza, davranışları şekillendiren temel faktörler olarak kabul edilir. Ödüller, bir davranışın tekrar edilme olasılığını artırırken, cezalar bu olasılığı azaltır (Thorndike 1932). Örneğin, alkol almak rahatlatıcı bir etki yarattığında, kişi tekrar alkol almayı tercih edebilir. Ancak, alkolün akşamdan kalma gibi olumsuz sonuçlar doğurması, bir sonraki alkol alma olasılığını azaltır. Bununla birlikte, bireylerin ödüllere ve cezalara karşı duyarlılıkları farklılık gösterir (Gray 1970). Bazı bireyler, ödüllendirici sonuçlardan daha fazla etkilenirken, diğerleri cezalandırıcı sonuçlara daha duyarlıdır. Örneğin, ödüllere karşı duyarlı bir kişi, rahatlatıcı bir deneyim sonrası tekrar alkol alma eğiliminde olabilir; cezalara karşı duyarlı bir birey ise akşamdan kalma gibi olumsuz bir deneyimden sonra alkol almayı daha az tercih edebilir. Bu bağlamda, ödüllere ve cezalara karşı yüksek veya düşük duyarlılık, psikopatolojinin gelişiminde ve sürdürülmesinde belirleyici faktörler olabilir. Ödül ve ceza duyarlılığı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (Lopez-Vergara and Colder 2013) ve madde kullanım bozukluğu (Jonker et al. 2014) gibi dışsallaştırıcı davranışlarla; ceza-ya duyarlılık ise sosyal fobi, genel anksiyete (Sportel et al. 2011) ve depresyon gibi içselleştirici bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Brailean et al. 2014).

Bireylerde ödül ve ceza duyarlılığında bağımlılık ele alındığında Bağımlılık; kimyasal madde yahut davranışsal zeminli alışkanlıklar bütünüdür. Kimyasal maddeden kasıt; alkol, nikotin, eroin iken; davranışsal bağımlılık, kumar, uyuşturucu sayılabilir. Burada bağımlılığı oluşturan zemin; ödül sisteminin uyarılması neticesinde meydana gelen sürekli ihtiyaç halidir. Doygunluğa erişmek isteme sebebi ile doz artışına gidilir. Bu hissi yaratan şey; ödül devresi yani haz yollarıdır. Fizyolojik olarak bu bölge; çekirdek akumbens (NAc) ve ventral tegmental alan (VTA) 'dır ve limbik alanda yer alır. Limbik sistem bu yollar üzerinden dopamin salgılanmasına neden olur ve ödül devresini uyarayan bir etmen gerçekleşmiş olur. Ödül devresinin kapsamında incelenen beyin devrelerinde nöronlarla ters sistem bağlantısı olduğu anlaşılmıştır. Noktadan noktaya sistemde ise aminoasitler sayesinde glutamat, gama aminobütirik asit (GABA), aspartat, glisin transmitterleri duyu ve motor aktivitelerden sorumludur. Ters sistemde homeostatik ihtiyaçların kontrolünde olan dopamin, serotonin ve asetilkolin gibi nörotransmitterler bu bağlantıda yer alır (Cuzen and Stein 2014; Griffiths 2005).

Ceza duyarlılığı depresyon gibi içselleştirici bozuklukla da ilişkilendirilmiştir. Depresif bireyler üzerine yapılan bir çalışmada farklı depresyon düzeylerine sahip bireyler, ödül ve ceza uyarılarına karşı benzer şekilde anormal tepkiler sergiledikleri tespit edilmiştir (Brush et al. 2018; Foti et al. 2014). Örneğin, depresif bireyler, komik film klipleri veya hoş sahneler gibi olumlu uyarılara karşı, sağlıklı bireylerden daha düşük olumlu duygular sergilemektedir (Rottenberg et al. 2002). Bu bulgu, çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir (Dichter, Damiano, and Allen 2012b; Sloan, Strauss, and Wisner 2001). Ayrıca, bazı araştırmacılar, depresif bireylerin olumsuz uyarılara karşı daha güçlü duygusal tepkiler verdiğini öne sürerek, negatif potensiyon hipotezini geliştirmiştir (Bylsma, Morris, and Rottenberg 2008). Bu hipotez, depresif bireylerin negatif sosyal senaryolara karşı sağlıklı bireylerden daha yüksek elektrodermal reaktivite gösterdiklerini bulmuştur (Sigmon and Nelson-Gray 1992) bu da negatif potensiyon hipotezini doğrulamaktadır. Depresif bireylerin artan olumsuz tepkileri, onların olumsuz bilişsel yapılarına dayanabilir; bu bireyler, olumsuz uyarılara karşı daha duyarlıdır ve bu durum artan duygusal reaksiyonlara yol açar (Trettin et al. 2022). Buna ek olarak, bazı araştırmalar duygusal bağlam duyarsızlık hipotezini önermektedir. Bu hipotez, depresif bireylerin duygusal tepkilerini durumsal koşullara göre uyarılama yeteneğinden yoksun olduklarını, yani olumlu ya da olumsuz duygulara neden olan olaylara karşı uygun tepkiler veremediklerini belirtmektedir. Tüm bu çalışmalar depresif bireylerin cezalandırıcı uyarılardan kaçınma eğilimlerinin de daha düşük olduğunu bize kanıtlar niteliktedir. Olumsuz uyarılara odaklanmaları durumunda, dikkatlerini bu uyarılardan uzaklaştırmakta güçlük çektikleri anlaşılmıştır (Suslow et al. 2020). Örneğin, duygusal görüntüleri izlerken depresif bireyler, sağlıklı bireylerden daha uzun süre olumsuz uyarılara odaklandıkları tespit edilmiştir (Klawohn et al. 2020).

Yapılan başka bir çalışmada patolojik kumarbazların kayıp işlemeye ilişkin beyin aktivitelerini alkol bağımlıları ve sağlıklı bireylerle karşılaştırarak incenmiş. Patolojik kumarbazların, kayıp beklentisi sırasında sağ ventral striatumda artmış bir aktivite gösterdiğini anlaşılmıştır. Ayrıca, başarılı kayıptan kaçınma sırasında, patolojik kumarbazların sağ ventral striatum ve sağ medial prefrontal kortekste daha düşük aktivasyon sergilediği bulunmuştur. Diğer araştırmalar da sigara içicilerinin daha düşük hata düzeltme oranlarına sahip olduklarını ve cezaya karşı daha az duyarlı olduklarını tespit edilmiştir (Duehlmeier and Hester 2019; Franken, van Strien, and Kuijpers 2010). Ödül işleme ile kıyaslandığında, madde kullanım bozukluğu olan bireylerde, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi dışsallaştırıcı davranışlarla; cezaya duyarlılık ise sosyal fobi, genel anksiyete (Sportel et al. 2011) ve depresyon gibi içselleştirici bozukluklara yönelik belirli nörobiyolojik mekanizmaların daha ayrıntılı bir şekilde araştırılması gerektiği açıktır.

Beyin Ödül Devresi

Beyin ödül devresi, VTA, NAc (çekirdek akumbens), prefrontal korteks (PFC) ve bazolateral amigdalayı içerir. Mezőlimbik dopamin sistem, lateral hipokampus ve medial ön beyinden oluşmaktadır (Gardner 2011). Sigaranın temel maddesi olan nikotin ve beyin ödül merkezi ile ilişkisi arasında yapılan bir çalışmanın raporlarına göre; beyinde ödül ve bağımlılık mezokortikolimbik sistemi etkilemektedir. Bilgi işleme, öğrenme ve hafıza, duygular ile ilişkisi olan bu sistem de ventral tegmental alanın dopaminerjik nöronları nükleus akumbens, amigdala, hipokampus ve prefrontal korteks bölgelerine uzantı verir ve dopamin salgılar. Bu durum mezokortikolimbik sistemde ödül etkisi oluşturur. Bu çalışmadaki yolak; nikotin beyinde nikotinik reseptörler üzerinden etki göstermesi; bu reseptörlerinde sodyum, kalsiyum, potasyum iyonlarına geçirgen bir kanal olan iyonotropik reseptörleri etkilemesi olarak açıklanmıştır (D'Souza and Markou 2011).

Ek olarak, uzun süreli nikotin kullanımı, dopamin sinyalizasyon sistemi üzerinde nöroplastik değişiklikler yaratabilir; örneğin, sinaptik bağlantı yoğunluğu, reseptör duyarlılığı ve geri alma mekanizmalarında adaptasyonlar oluşabilir. Bu değişiklikler, bağımlılık davranışlarının kronikleşmesine ve ödül sistemindeki hassasiyeti artırmaya yol açabilir. Ayrıca, nikotin uyarısı aynı zamanda glutamaterjik ve GABAerjik sistemlerle de etkileşime girerek ödül-ceza dengesini daha da bozabilir. Örneğin, *Frontiers in Neural Circuits*'ta yayımlanan bir inceleme, bağımlılık yapan maddelerin mezolimbik sistemde dopamin konsantrasyonlarını lokal olarak artırarak davranışsal kontrolü etkilediğini göstermektedir (Poisson, Engel, and Saunders 2021).

Nikotin ve Mezőlimbik Sistem: Nöroplastisite Üzerindeki Etkileri

Nikotin, merkezi sinir sisteminde özellikle mezolimbik dopaminerjik yolak üzerinde belirgin etkiler gösteren bir alkaloiddir. Ventral tegmental alan (VTA) ve nükleus accumbens (NAc) arasındaki bu yolak, ödül, motivasyon ve öğrenme süreçlerinde kritik bir rol oynar. Nikotin, nAChR (nikotinik asetilkolin reseptörleri) aracılığıyla bu bölgelerdeki dopaminerjik nöronları aktive ederek dopamin salınımını artırır. Bu etkileşim, ödül hissiyatını güçlendirir ve bağımlılık gelişiminde önemli bir mekanizma olarak kabul edilir (Gotti et al. 2010).

Kronik nikotin kullanımı, mezolimbik sistemde nöroplastik değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler arasında nAChR'lerin desensitizasyonu, dopamin salınımının düzenlenmesinde değişiklikler ve gen ekspresyonunda modifikasyonlar bulunur. Özellikle, ERK (extracellular signal-regulated kinase) sinyal yollarının aktivasyonu, nikotinle indüklenen nöroplastik değişikliklerin temel mekanizmalarından biridir. Bu nöroplastik adaptasyonlar, öğrenme ve hafıza süreçlerini etkileyebilir ve nikotin bağımlılığının sürdürülmesinde rol oynar (Fan et al. 2023).

Orbitofrontal Korteks

Orbitofrontal korteks (OFC), ödül ve ceza mekanizmalarının işlenmesinde temel bir rol oynar ve dolayısıyla duygusal deneyimin oluşumuna doğrudan katkı sağlar. İnsan ve diğer memelilerde OFC, çevreden gelen duyuşsal uyarıların değerlendirilmesi ve bunların ödül-değer ilişkisine göre işlenmesi açısından kritik bir bölgedir. Medial orbitofrontal korteks, özellikle haz, tatmin ve sosyal ödüller gibi çeşitli ödül türlerinin işlenmesinde görev alırken; lateral orbitofrontal korteks daha çok ceza, başarısızlık ya da olumsuz geri bildirim gibi durumların bilişsel temsiliyle ilişkilidir (Xie et al. 2021).

OFC hasarının, bireylerin yüz ve ses tanıma yeteneklerinde bozulmaya yol açtığı ve öznel deneyimlerin kaydında belirgin yetersizlikler oluşturduğu bildirilmiştir. Bu bölge, ödül bilgisinin değerini algılayarak, bireyin ödüle yönelme veya cezadan kaçınma motivasyonunu düzenler. Elde edilen bu motivasyonel sinyaller, ön singulat kortekse iletilerek davranışsal tepkinin yönünü ve yoğunluğunu belirler. Böylece orbitofrontal korteks, hem duygusal hem bilişsel süreçlerin bütünleşmesinde merkezi bir arayüz görevi üstlenir (Rolls 2021).

SONUÇ

Ödül ve ceza işleme süreçlerinde merkezi bir rol oynayan limbik sistemin parçası olan ventral tegmental alan, nucleus accumbens, prefrontal korteks, amigdala ve hipokampus pozitif pekiştirme ve motivasyonda, olumsuz uyarı ve kaçınma davranışların önemli bir rol oynamaktadırlar. Beynin farklı bölge-lerinde ödül ve ceza bireylere farklı etki ederek davranışsal tepkilerinde değişikliklere sebep olur. Örneğin, ödüllere karşı duyarlılığı yüksek bireyler daha fazla risk alıcı davranışlar sergileyebilirken, cezaya karşı duyarlılığı yüksek bireyler ise anksiyete, depresyon gibi içsel psikolojik bozukluklar geliştirme eğiliminde olabilir. Bu, limbik sistemin ödül ve ceza işleme süreçlerinin psikiyatolojinin gelişimindeki önemini ortaya koymaktadır.

Gelecekteki araştırmalar, ödül ve ceza süreçlerini bağımlılık, depresyon, anksiyete bozuklukları gibi daha geniş bir bağlamda nasıl şekillendiğini ve bu süreçlerde limbik sistemin daha incelikli mekanizmalarını anlamaya odaklanmalıdır. Bunun yanında bireyler arasındaki ödül ve ceza duyarlılığı farklılıklarının genetik, çevresel ve kültürel faktörlerle nasıl etkileşime girdiğinin daha derinlemesine incelenmesi gerekmektedir. Bu yönde yapılan araştırmalar tedavi ve müdahale stratejilerinin kişiselleştirilmesine ve daha etkili hale getirilmesine yardımcı olacaktır.

KAYNAKÇA

- Borsook, D., C. Linnman, Vanda Faria, A. M. Strassman, L. Becerra, and I. Elman. 2016. 'Reward Deficiency and Anti-Reward in Pain Chronification'. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 68:282–97.
- Brailean, Ana Maria, Ernst HW Koster, Kristof Hoorelbeke, and Rudi De Raedt. 2014. 'Attentional Modulation by Reward and Punishment Cues in Relation to Depressive Symptoms'. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 45(3):351–59.
- Broomer, Matthew C., Nicholas J. Beacher, Michael W. Wang, and Da-Ting Lin. 2024. 'Examining a Punishment-Related Brain Circuit with Miniature Fluorescence Microscopes and Deep Learning'. *Addiction Neuroscience* 11:100154. doi:10.1016/j.addicn.2024.100154.
- Brush, Christopher J., Peter J. Ehmann, Greg Hajcak, Edward A. Selby, and Brandon L. Alderman. 2018. 'Using Multilevel Modeling to Examine Blunted Neural Responses to Reward in Major Depression'. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 3(12):1032–39.
- Bylsma, Lauren M., Bethany H. Morris, and Jonathan Rottenberg. 2008. 'A Meta-Analysis of Emotional Reactivity in Major Depressive Disorder'. *Clinical Psychology Review* 28(4):676–91. doi:10.1016/j.cpr.2007.10.001.
- Cohen, Jeremiah Y., Sebastian Haesler, Linh Vong, Bradford B. Lowell, and Naoshige Uchida. 2012. 'Neuron-Type-Specific Signals for Reward and Punishment in the Ventral Tegmental Area'. *Nature* 482(7383):85–88. doi:10.1038/nature10754.
- Cuzen, Natalie L., and Dan J. Stein. 2014. 'Behavioral Addiction: The Nexus of Impulsivity and Compulsivity'. Pp. 19–34 in *Behavioral addictions*. Elsevier.
- Davison, Michael, and Dianne McCarthy. 2016. *The Matching Law: A Research Review*. Routledge.
- Dichter, Gabriel S., Cara A. Damiano, and John A. Allen. 2012a. 'Reward Circuitry Dysfunction in Psychiatric and Neurodevelopmental Disorders and Genetic Syndromes: Animal Models and Clinical Findings'. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 4(1):19. doi:10.1186/1866-1955-4-19.
- Dichter, Gabriel S., Cara A. Damiano, and John A. Allen. 2012b. 'Reward Circuitry Dysfunction in Psychiatric and Neurodevelopmental Disorders and Genetic Syndromes: Animal Models and Clinical Findings'. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 4(1):19. doi:10.1186/1866-1955-4-19.
- D'Souza, Manoranjan S., and Athina Markou. 2011. 'Neuronal Mechanisms Underlying Development of Nicotine Dependence: Implications for Novel Smoking-Cessation Treatments'. *Addiction Science & Clinical Practice* 6(1):4–16.
- Duehlmeyer, Leonie, and Robert Hester. 2019. 'Impaired Learning from Punishment of Errors in Smokers: Differences in Dorsolateral Prefrontal Cortex and Sen-

- sorimotor Cortex Blood-Oxygen-Level Dependent Responses'. *NeuroImage. Clinical* 23:101819. doi:10.1016/j.nicl.2019.101819.
- Fan, Lei, Huan Chen, Yong Liu, Hongwei Hou, and Qingyuan Hu. 2023. 'ERK Signaling Is Required for Nicotine-Induced Conditional Place Preference by Regulating Neuroplasticity Genes Expression in Male Mice'. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 222:173510. doi:10.1016/j.pbb.2022.173510.
- Foti, Dan, Joshua M. Carlson, Colin L. Sauder, and Greg H. Proudfit. 2014. 'Reward Dysfunction in Major Depression: Multimodal Neuroimaging Evidence for Refining the Melancholic Phenotype'. *NeuroImage* 101:50–58.
- Franken, Ingmar H. A., Jan W. van Strien, and Ilse Kuijpers. 2010. 'Evidence for a Deficit in the Salience Attribution to Errors in Smokers'. *Drug and Alcohol Dependence* 106(2–3):181–85. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.08.014.
- Fujiwara, Juri, Philippe N. Tobler, Masato Taira, Toshio Iijima, and Ken-Ichiro Tsutsui. 2009. 'Segregated and Integrated Coding of Reward and Punishment in the Cingulate Cortex'. *Journal of Neurophysiology* 101(6):3284–93. doi:10.1152/jn.90909.2008.
- Gardner, Eliot L. 2011. 'Addiction and Brain Reward and Antireward Pathways'. *Chronic Pain and Addiction* 30:22–60.
- Gotti, Cecilia, Stefania Guiducci, Vincenzo Tedesco, Silvia Corbioli, Lara Zanetti, Milena Moretti, Alessio Zanardi, Roberto Rimondini, Manolo Mugnaini, Francesco Clementi, Christian Chiamulera, and Michele Zoli. 2010. 'Nicotinic Acetylcholine Receptors in the Mesolimbic Pathway: Primary Role of Ventral Tegmental Area Alpha6beta2* Receptors in Mediating Systemic Nicotine Effects on Dopamine Release, Locomotion, and Reinforcement'. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30(15):5311–25. doi:10.1523/JNEUROSCI.5095-09.2010.
- Gray, Jeffrey A. 1970. 'The Psychophysiological Basis of Introversion-Extraversion'. *Behaviour Research and Therapy* 8(3):249–66.
- Griffiths, Mark. 2005. 'A "Components" Model of Addiction within a Biopsychosocial Framework'. *Journal of Substance Use* 10(4):191–97. doi:10.1080/14659890500114359.
- Guyton, C. A., and J. E. Hall. 2007. 'Tıbbi Fizyoloji (H. Çavuşoğlu, BÇ Yeğen, Çev.)'. *Ankara: Nobel Kitabevleri*.
- Hester, Robert, Ryan P. Bell, John J. Foxe, and Hugh Garavan. 2013. 'The Influence of Monetary Punishment on Cognitive Control in Abstinent Cocaine-Users'. *Drug and Alcohol Dependence* 133(1):86–93.
- Jonker, Nienke C., Brian D. Ostafin, Klaske A. Glashouwer, Madelon E. van Hemel-Ruiter, and Peter J. de Jong. 2014. 'Reward and Punishment Sensitivity and Alcohol Use: The Moderating Role of Executive Control'. *Addictive Behaviors* 39(5):945–48.
- Klawohn, Julia, Alec Bruchnak, Kreshnik Burani, Alexandria Meyer, Amit Lazarov,

- Yair Bar-Haim, and Greg Hajcak. 2020. 'Aberrant Attentional Bias to Sad Faces in Depression and the Role of Stressful Life Events: Evidence from an Eye-Tracking Paradigm'. *Behaviour Research and Therapy* 135:103762. doi:10.1016/j.brat.2020.103762.
- Koob, George F. 2015. 'The Dark Side of Emotion: The Addiction Perspective'. *European Journal of Pharmacology* 753:73–87.
- Lopez-Vergara, Hector I., and Craig R. Colder. 2013. 'An Examination of the Specificity of Motivation and Executive Functioning in ADHD Symptom-Clusters in Adolescence'. *Journal of Pediatric Psychology* 38(10):1081–90.
- Michel-Chávez, Anaclara, Bruno Estañol-Vidal, Horacio Senties-Madrid, Erwin Chiquete, Guillermo R. Delgado, and Guillermina Castillo-Maya. 2015. 'Sistemas de Recompensa y Aversión Del Cerebro Como Una Unidad Funcional. Mecanismos Básicos y Funciones'. *Salud Mental* 38(4):299–305.
- Nestler, Eric J. 2017. 'New Approaches For Treating Depression'. *Charney & Nestler's Neurobiology of Mental Illness* 377.
- Plum, Fred, Vernon B. Mountcastle, and Stephen R. Geiger. 1987. *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts. The Nervous System*. American Physiological Society.
- Poisson, Carli L., Liv Engel, and Benjamin T. Saunders. 2021. 'Dopamine Circuit Mechanisms of Addiction-Like Behaviors'. *Frontiers in Neural Circuits* 15. doi:10.3389/fncir.2021.752420.
- Ressler, Newton. 2004. 'Rewards and Punishments, Goal-Directed Behavior and Consciousness'. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 28(1):27–39.
- Rj, Davidson. 2003. 'Darwin and the Neural Bases of Emotion and Affective Style'. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1000. doi:10.1196/annals.1280.014.
- Rolls, E. T. 2001. 'International Encyclopedia of the Social & Behavioral Science'.
- Rolls, Edmund T. 2021. 'The Neuroscience of Emotional Disorders'. *Handbook of Clinical Neurology* 183:1–26.
- Rolls, Edmund T. 2023. 'Emotion, Motivation, Decision-Making, the Orbitofrontal Cortex, Anterior Cingulate Cortex, and the Amygdala'. *Brain Structure and Function* 228(5):1201–57. doi:10.1007/s00429-023-02644-9.
- Rottenberg, Jonathan, Karen L. Kasch, James J. Gross, and Ian H. Gotlib. 2002. 'Sadness and Amusement Reactivity Differentially Predict Concurrent and Prospective Functioning in Major Depressive Disorder'. *Emotion (Washington, D.C.)* 2(2):135–46. doi:10.1037/1528-3542.2.2.135.
- Sigmon, Sandra T., and Rosemary O. Nelson-Gray. 1992. 'Sensitivity to Aversive Events in Depression: Antecedent, Concomitant, or Consequent?' *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 14(3):225–46. doi:10.1007/BF00962630.
- Sloan, Denise M., Milton E. Strauss, and Katherine L. Wisner. 2001. 'Diminished Response to Pleasant Stimuli by Depressed Women'. *Journal of Abnormal Psychology* 110(3):488.

- Spotel, B. Esther, Maaike H. Nauta, Eva De Hullu, Peter J. De Jong, and Catharina A. Hartman. 2011. 'Behavioral Inhibition and Attentional Control in Adolescents: Robust Relationships with Anxiety and Depression.' *Journal of Child and Family Studies* 20(2):149–56. doi:10.1007/s10826-010-9435-y.
- Suslow, Thomas, Anja Hußlack, Anette Kersting, and Charlott Maria Bodenschatz. 2020. 'Attentional Biases to Emotional Information in Clinical Depression: A Systematic and Meta-Analytic Review of Eye Tracking Findings.' *Journal of Affective Disorders* 274:632–42. doi:10.1016/j.jad.2020.05.140.
- Thorndike, Edward L. 1932. 'The Physiological Basis of the Strengthening of Connections by Their After-Effects.' <https://psycnet.apa.org/record/2006-04535-012>.
- Trettin, M., J. Dvořák, M. Hilke, S. Wenzler, M. Hagen, N. Ghirmai, M. Stäblein, S. Matura, A. C. Huthmacher, D. Kraft, C. Balaban, A. Ciaramidaro, D. Prvulovic, C. Knöchel, A. Reif, and V. Oertel. 2022. 'Neuronal Response to High Negative Affective Stimuli in Major Depressive Disorder: An fMRI Study.' *Journal of Affective Disorders* 298(Pt A):239–47. doi:10.1016/j.jad.2021.10.123.
- Volman, Susan F., Stephan Lammel, Elyssa B. Margolis, Yunbok Kim, Jocelyn M. Richard, Mitchell F. Roitman, and Mary Kay Lobo. 2013. 'New Insights into the Specificity and Plasticity of Reward and Aversion Encoding in the Mesolimbic System.' *Journal of Neuroscience* 33(45):17569–76.
- Xie, Chao, Tianye Jia, Edmund T. Rolls, Trevor W. Robbins, Barbara J. Sahakian, Jie Zhang, Zhaowen Liu, Wei Cheng, Qiang Luo, Chun-Yi Zac Lo, He Wang, Tobias Banaschewski, Gareth J. Barker, Arun L. W. Bokde, Christian Büchel, Erin Burke Quinlan, Sylvane Desrivieres, Herta Flor, Antoine Grigis, Hugh Garavan, Penny Gowland, Andreas Heinz, Sarah Hohmann, Bernd Ittermann, Jean-Luc Martinot, Marie-Laure Paillère Martinot, Frauke Nees, Dimitri Papadopoulos Orfanos, Tomáš Paus, Luise Poustka, Juliane H. Fröhner, Michael N. Smolka, Henrik Walter, Robert Whelan, Gunter Schumann, Jianfeng Feng, and IMAGEN Consortium. 2021. 'Reward Versus Nonreward Sensitivity of the Medial Versus Lateral Orbitofrontal Cortex Relates to the Severity of Depressive Symptoms.' *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 6(3):259–69. doi:10.1016/j.bpsc.2020.08.017.
- Yao, Yuxing Jared, Yu Chen, and Chiang-Shan R. Li. 2025. 'Hypothalamic Resting-State Functional Connectivity and Self-Evaluated Aggression in Young Adults.' *Journal of Psychiatric Research* 182:421–29. doi:10.1016/j.jpsychires.2025.01.045.



PLETH VARIABILITY INDEX VE PERFUSION INDEX PARAMETRELERİNİN HİDRASYON FİZYOLOJİSİNDEKİ YERİ

“ ”

İzel KAVAK¹

¹ Ph.D.c. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı. Aydın/Türkiye. izelkavak@gmail.com. Orcid:
0000-0002-6990-3625

1. GİRİŞ

Hidrasyon fizyolojisi, vücudun sıvı dengesinin korunması ve homeostatik düzenin sürdürülmesi açısından kritik bir rol oynar. Vücutta suyun hücre içi ve hücre dışı kompartmanlar arasında dengeli dağılımı, kardiyovasküler stabilite, doku perfüzyonu ve metabolik aktivitelerin sürdürülmesi için temel öneme sahiptir. Pleth Variability Index (PVI) ve Perfusion Index (PI), noninvaziv yöntemlerle ölçülen ve sıvı durumu ile mikrosirkülasyon hakkında bilgi veren parametrelerdir. PVI, solunum döngüsüne bağlı nabız genliği değişkenliklerini yansıtarak intravasküler volüm ve preload duyarlılığını değerlendirirken; PI periferik vasküler tonus ve dokulara ulaşan kan akımını gösterir. Hipovolemi ve dehidratasyon durumlarında PVI artarken PI düşer; rehidrasyon sonrası ise PVI azalır, PI yükselir. Bu parametreler, sıvı yönetiminde anlık ve kişiye özgü geri bildirim sağlayarak hidrasyon fizyolojisinin anlaşılmasına katkıda bulunur (Bruno et al., 2024; Martinasek et al., 2021).

Vücut sıvı dengesi, homeostatik düzenin sürdürülebilmesi için temel fizyolojik süreçlerden biridir. İnsan organizmasında su, toplam vücut ağırlığının yaklaşık olarak %50-70'ini oluşturur ve bu suyun dağılımı hücre içi ve hücre dışı kompartmanlar arasında dinamik bir denge halindedir. Hidrasyon düzeyi, kardiyovasküler stabilite, doku perfüzyonu, elektrolit dengesi ve metabolik aktivitelerin optimum sürdürülmesi için kritik bir öneme sahiptir. Bu nedenle, hidrasyon durumunu değerlendirecek güvenilir ve dinamik göstergeler büyük öneme sahiptir; bu noktada PI öne çıkmaktadır. Hücresel düzeyde su dengesinin bozulması, membran potansiyeli, enzimatik aktiviteler ve metabolik reaksiyonlar üzerinde doğrudan etkiler yaratır (Hall & Hall, 2020).

Klasik hidrasyon değerlendirmesi uzun yıllar boyunca hematokrit, idrar özgül ağırlığı, plazma ozmolaritesi ve merkezi venöz basınç gibi invaziv veya gecikmeli parametrelere dayanmıştır. Ancak bu göstergeler, anlık volüm değişimlerine duyarsız kalmakta ve fizyolojik geri bildirim mekanizmalarını yeterince yansıtmamaktadır. Özellikle perioperatif ve yoğun bakım koşullarında intravasküler volüm durumunun hızlı ve noninvaziv bir şekilde değerlendirilmesi, hemodinamik yönetimin başarısı açısından büyük önem arz etmektedir. Bu gereksinim, son yıllarda pleth variability index (PVI) ve perfusion index (PI) gibi noninvaziv dinamik parametrelerin geliştirilmesine ışık tutmuştur (Cannesson et al., 2008).

PVI, pulse oksimetre sinyalininden türetilen ve solunum döngüsüne bağlı olarak değişen nabız genliği varyasyonlarını yansıtan bir göstergedir. PVI, arteriyel pulse dalga formundaki inspirasyon-ekspirasyon kaynaklı dalgalanmaları analiz ederek preload duyarlılığı hakkında bilgi sağlar. Bu yönüyle PVI, hemodinamik olarak sıvı yanıtılığını tahmin etmekte klasik statik parametrelere kıyasla daha duyarlı bir fizyolojik belirteç olarak öne çıkmaktadır (Howell, 2014).

Diğer yandan PI, aynı fotopletizmografik sinyali kullanarak arteriyel nabız sinyalinin toplam ışık geçirgenliğine oranını hesaplamaktadır. PI değeri, periferik vasküler tonus ve mikrosirkülasyon düzeyini yansıtan noninvaziv bir göstergedir. Sempatik aktivite, vazokonstriktör tonus, vücut ısı ve hidrasyon durumu gibi faktörler PI üzerinde doğrudan etkilidir. Bu nedenle PI, dokulara ulaşan elektif kan akımının fizyolojik bir yansıması olarak kabul görmektedir (Jing & Syafie, 2021).

Hidrasyon durumu ile PVI ve PI arasındaki ilişki, temel olarak volüm durumu- perfüzyon dengesi ekseninde değerlendirilir. Hipovolemik durumda azalmış preload, solunum kaynaklı stroke volüme varyasyonlarını artırarak PVI'nin yükselmesine yol açarken; azalan periferik kan akımı PI'nin düşmesine neden olur. Buna karşılık normovolemik ya da hiperhidrate bireylerde PVI düşerken, artmış doku perfüzyonuyla PI değerinde artış izlenir. Dolayısıyla bu iki parametre, sıvı dengesi değişikliklerini gerçek zamanlı olarak yansıtan fizyolojik biyobelirteçler olarak değerlendirilmektedir (Cannesson et al., 2008).

Son yıllarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, PVI ve PI'nin yalnızca hemodinamik izlemde değil; hidrasyon fizyolojisinin anlaşılmasında da değerli göstergeler olabileceğini ortaya koymuştur. Bu bağlamda, PVI ve PI parametrelerinin hidrasyon durumuna duyarlılığı, sıvı yönetiminde kişiye özgü fizyolojik geri bildirim sistemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilecek potansiyeldedir (Romagnosi et al., 2020).

Bu bölümde, öncelikle hidrasyon fizyolojisinin temel mekanizmalarından ardından da PVI ve PI'nın fizyolojik temelleri, hidrasyon düzeyleriyle ilişkileri ve klinik yansımaları detaylandırılacaktır.

2. Hidrasyon Fizyolojisinin Temelleri

Vücut sıvı dengesinin korunumu, yaşamın devamlılığı için zorunlu olan temel homeostatik bir süreçtir. Hidrasyon fizyolojisi, suyun ve elektrolitlerin hücre içi ve hücre dışı bölmeler arasında dengeli bir şekilde dağılımını ve bu dağılımın sinirsel ve hormonal düzenleme mekanizmalarını ve dolaşım sistemiyle olan etkileşimini kapsar (Hall & Hall, 2020).

2.1. Vücut Sıvı Kompartmanları ve Dağılımı

İnsan organizmasında su, vücut ağırlığının yaklaşık olarak %60'ını oluşturmaktadır. Bu oran; yaş, cinsiyet, kas kütlesi, yağ dokusu gibi parametrelere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bu suyun ortalama üçte ikisi hücre içi sıvı olarak, geri kalan üçte birlik kısmı ise hücre dışı sıvı olarak bulunur. Hücre dışı sıvı; interstisyel sıvı, plazma ve daha küçük bir oranda da transselüler sıvı bileşenlerinden meydana gelir (Lu et al., 2014).

Bu bölmeler arasındaki su geçişi, osmotik basınç farkları, plazma onkotik basıncı ve hidrostatik basınç tarafından belirlenir. Kapiller düzeyde bu dengenin temelini oluşturan Starling kuvvetleri, sıvının damar içinden interstisyel alana geçişini ya da geri dönüşünü düzenler. Böylece mikrosirkülasyon düzeyinde elektif perfüzyon sağlanır ve doku metabolizması için gerekli sıvı ortamı korunur (T. C. S. Keller et al., 2022).

2.2. Osmoreseptörler, Baroreseptörler ve Nöral Düzenleme

Su ve elektrolit dengesi hem osmotik hem de volüm değişikliklerine duyarlı sensörler tarafından algılanır. Osmoreseptörler, başta hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde yer alır ve plazma ozmolaritesindeki küçük artışlara son derece hassastır. Plazma ozmolaritesinin yükselmesi, osmoreseptörlerin uyarılmasıyla antidiüretik hormon (ADH, vazopresin) salınımını tetikler. ADH, böbrek toplayıcı kanallardaki akuaporin-2 su kanallarını aktive ederek suyun geri emilimini artırır böylece plazma ozmolaritesi normale döner.

Baroreseptörler ise dolaşım sisteminin gerilme duyarlı sensörleridir. Özellikle karotis sinüsü, aort arkı ve atriyal duvarlarda yer alan bu reseptörler, arteriyel basınçtaki değişimleri algılar. Hipovolemi durumunda azalan basınç, baroreseptör uyarımını azaltarak sempatik sinir sistemi aktivasyonuna ve vazokonstriksiyona neden olur. Aynı zamanda ADH salınımı artar, susama merkezi aktive olur ve sıvı alımı teşvik edilir. böylece hem nörojenik hem de hormonal yanıtlarla intravasküler volüm yeniden dengelenir (Cuzzo et al., 2023).

2.3. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)

RAAS, sıvı ve elektrolit dengesinin en güçlü hormonal düzenleyicilerinden biridir. Hipovolemi, hiponatremi veya böbrek perfüzyon basıncındaki azalma durumlarında juxtaglomerüler hücrelerden renin salınımı artar. Renin, karaciğer kaynaklı anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştürür; bu molekül de akciğer endotelindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılığıyla anjiyotensin II'ye çevrilir

Anjiyotensin II, arteriyel vazokonstriksiyon, böbreklerde sodyum geri emiliminin artışı ve adrenal korteksten aldosteron salınımı gibi çok yönlü etkilerle plazma hacmini restore eder. Aldosteron, distal tübüllerde sodyum ve suyun tutulmasını, potasyumun ise atılımını artırarak hidrasyon dengesini destekler. Böylece RAAS, hem kısa vadeli (vazokonstriktör etki) hem de uzun vadeli (renal sodyum ve su tutulumu) mekanizmalarla homeostatik dengeyi sağlar (Hall & Hall, 2020; Valentini et al., 2025).

2.4. ADH (Vazopressin) ve Susama Mekanizması

ADH, hipotalamik çekirdeklerde sentezlenip arka hipofizden salınan bir nörohormondur. Plazma ozmolaritesindeki minimal artışlar bile ADH salınımını güçlü biçimde uyarır. ADH, böbreklerde V_2 reseptörleri üzerinden etki gösterir ve toplayıcı kanallarda suyun geri emilimini artırır. Bu mekanizma, özellikle dehidrasyon, kan kaybı veya hiperosmolarite durumlarında kritik öneme sahiptir.

Buna ek olarak, ön hipotalamustaki susama merkezi (organum vasculosum laminae terminalis ve subfornikal organ), hem osmotik hem de hormonal sinyalleri entegre ederek içme davranışını başlatır. Böylece sıvı alımı, renal su tutulumuyla birlikte hidrasyon fizyolojisinin bütüncül kontrolü altında gerçekleşir (Szczepanska-Sadowska, 2025).

2.5. Mikrosirkülasyon ve Perfüzyonun Hidrasyonla İlişkisi

Doku perfüzyonu, yalnızca makroskopik dolaşım parametreleriyle değil, aynı zamanda mikrovasküler düzeydeki sıvı dengesiyle de yakından ilişkilidir. Hidrasyon düzeyindeki değişimler, kapiller dolum zamanı, periferik vazomotor tonus ve oksijen difüzyon kapasitesi gibi parametreleri etkiler.

Hipovolemi durumunda azalan plazma volümü, kapiller perfüzyon basıncını düşürür ve doku hipoksisi gelişebilir. Bu durum, periferik dokularda vazokonstriktif kompensasyon yanıtı oluşturur ve PI değerinde azalmayla sonuçlanır. Buna karşılık yeterli hidrasyon veya volüm replasmanı, mikrosirkülatuar akımı artırarak PI'nin yükselmesine yol açar. Benzer biçimde PVI, bu mikrosirkülasyon kaynaklı dalgalanmaların sistemik yansımalarını pleth dalga formu üzerinden izlenebilir kılar (Dilken et al., 2020; Merdji et al., 2023).

2.6. Fizyolojik Dengenin Bozulması: Hipovolemi ve Hiperhidrasyon

Hipovolemi, dolaşımdaki efektif sıvı hacminin azalması sonucu arteriyel basınç düşüşü, doku perfüzyonunda azalma ve hücre içi sıvı kaybı ile karakterizedir. Buna karşılık hiperhidrasyon, özellikle renal fonksiyon bozukluklarında veya aşırı sıvı replasmanı sonrası gelişebilir ve dilüsyonel hiponatremi, ödem gibi komplikasyonlara yol açabilir. Her iki durumda da su-elektrolit dengesinin yeniden sağlanması, nöral ve hormonal düzenleyicilerin koordineli çalışmasına bağlıdır.

PVI ve PI gibi noninvaziv hemodinamik parametreler, bu fizyolojik dengenin bozulma sürecinde ortaya çıkan perfüzyon değişimlerini erken dönemde yansıtabilme potansiyeline sahiptir. Böylece hidrasyon durumunun izlenmesinde fizyolojik temelli, gerçek zamanlı göstergeler olarak önem kazanmaktadırlar (Chaves et al., 2024; Koh et al., 2024).

3. PVI (Pleth Variability Index) Fizyolojik Temelleri

Pleth Variability Index (PVI), fotopletismografi (PPG) prensibine dayalı olarak geliştirilen, noninvaziv bir hemodinamik parametredir. Temel olarak, solunum döngüsüne bağlı arteriyel nabız genliği değişkenliklerini ölçer ve bu değişkenlikten yola çıkarak intravasküler volüm durumu hakkında dolaylı bilgi sağlar. PVI, oksijen satürasyonu ölçümünde kullanılan pulse oksimetre sinyalinin dalga formundaki varyasyonların analiz edilmesiyle hesaplanır ve sıvı yanıtlılığını tahmin etmek amacıyla giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır (Yang et al., 2023).

3.1. Fotopletismografik Dalga Formunun Fizyolojik Anlamı

Fotopletismografi, dokuya gönderilen ışığın, kan hacmi değişikliklerine bağlı olarak değişen miktarda geri saçılmasına veya absorbe edilmesine dayanır. Bu prensipte ölçülen sinyal iki bileşenden oluşur:

- **AC bileşeni (arteriyel pulsatif sinyal):** Her kalp atımıyla birlikte arteriyel kan hacminde oluşan periyodik değişimleri yansıtır.
- **DC bileşeni (sabit bileşen):** Dokular, venöz kan ve kemik gibi sabit optik yoğunlukların toplamıdır.

Solunum döngüsü boyunca intratorasik basınçtaki değişimler, venöz dönüşü ve dolayısıyla stroke volume (SV) varyasyonlarını etkiler. Bu mekanizma, pleth dalga formundaki genlik değişimlerine yansır. PVI, bu dalgalanmaların solunuma bağlı olarak gösterdiği yüzde varyasyonun matematiksel olarak ifade edilmesidir (Lyons et al., 2022).

3.2. PVI'nin Ölçüm Prensibi ve Hesaplanması

PVI, oksimetre cihazı tarafından aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$PVI = \frac{PI_{max} - PI_{min}}{PI_{max}} \times 100$$

Burada PI_{max} , ekspirasyon sırasında gözlenen en yüksek perfüzyon indeksini, PI_{min} ise inspirasyon sırasında ölçülen en düşük değeri temsil eder. Solunum döngüsü boyunca meydana gelen bu değişim, dolaşım sisteminin preload (diyastolik dolum) duyarlılığını yansıtır.

- **Yüksek PVI değeri (%20 ve üzeri):** Artmış solunumsal varyasyon, azalmış preload ve sıvı yanıtlı bireyi işaret eder.
- **Düşük PVI değeri (%10 ve altı):** Stabil hemodinamik koşullar, yeterli volüm ve düşük preload duyarlılığına işaret eder.

Bu nedenle PVI, dolaşım sisteminin hacim durumu hakkında dina-

mik, solunumla senkronize bir fizyolojik gösterge olarak değerlendirilebilir (Emektar et al., 2022; Koca, 2022; Koh et al., 2024).

3.3. PVI ve Solunum-Hemodinamik Etkileşimi

Solunum fizyolojisi, PVI'nin anlaşılması açısından kritik önemdedir. Mekanik ventilasyon altında, inspirasyon sırasında intratorasik basınç artar ve bu durum venöz dönüşü azaltarak sağ ventrikül dolumunu sınırlar. Birkaç kalp atımı sonra, azalan sağ ventrikül atımı sol ventrikül dolumunu da düşürür ve stroke volume azalır. Bu değişim arteriyel nabız basıncında ve dolayısıyla sinyal genliğinde azalma olarak kaydedilir.

Ekspirasyon fazında ise intratorasik basınç normale döner, venöz dönüş artar ve stroke volume yeniden yükselir. Bu döngüsel değişimlerin genliği, volüm durumunun ve kalp-damar sisteminin preload duyarlılığının belirlenmesinde temel parametredir. PVI, bu fizyolojik solunum-hemodinamik etkileşimin noninvaziv bir yansımasıdır (Bruscagnin et al., 2024).

3.4. PVI'nin Fizyolojik Yorumu: Preload Duyarlılığı

Kardiyak fizyolojide Frank-Starling mekanizması, ventrikül kas liflerinin gerilme derecesiyle (preload) kasılma gücü arasında doğrusal bir ilişki tanımlar. PVI, bu mekanizmanın klinik yansıması olarak düşünülebilir. Hipovolemik bireylerde ventrikül kas lifleri optimal gerilme noktasının altında olduğundan, inspirasyon kaynaklı preload azalması stroke volume'da belirgin dalgalanmalara neden olur. Bu durum, PVI'nin artışıyla sonuçlanır (García-de-Acilu et al., 2021).

Normovolemik bireylerde ise ventriküller Frank-Starling eğrisinin plato fazında çalışır; bu nedenle solunuma bağlı stroke volume değişimleri minimaldir ve PVI düşük kalır. Böylece PVI, fizyolojik olarak preload rezervinin dolaylı bir göstergesidir (Enev et al., 2021).

3.5. Hidrasyon Düzeyi ile İlişkisi

PVI'nin hidrasyon fizyolojisindeki önemi, sıvı hacmindeki değişimlere gösterdiği yüksek duyarlılıktan kaynaklanır.

- Dehidrasyon veya hipovolemi durumunda, intravasküler volüm azalır, venöz dönüş azalır ve stroke volume varyasyonu artar; buna bağlı olarak PVI yükselir.
- Rehidrasyon veya sıvı replasmanı sonrasında, preload artar, stroke volume değişkenliği azalır ve PVI normale döner.

Bu nedenle PVI, hidrasyon durumundaki dinamik değişiklikleri anlık olarak izleme potansiyeline sahiptir. Özellikle perioperatif sıvı yönetiminde ve egzersiz fizyolojisinde hidrasyon düzeyinin takibinde kullanılabilir bir parametre olarak değerlendirilmektedir (Bruscagnin et al., 2024; García-de-Acilu et al., 2021).

3.6. PVI'nin Fizyolojik Sınırlılıkları

PVI'nin ölçüm sonuçları, bir dizi fizyolojik ve teknik faktörden etkilenir.

Spontan solunum yapan bireylerde solunumsal varyasyon düzensiz olduğu için PVI'nin duyarlılığı azalır (Srinivas, 2020).

Aritmiler, düşük periferik perfüzyon, hipotermi veya vazokonstriksiyon durumlarında fotoplethysmografik sinyal kalitesi düşebilir (Koca, 2022).

Ventilatör parametreleri (tidal volüm, PEEP) PVI'nin genliğini değiştirebilir.

Dolayısıyla PVI, en doğru şekilde stabil ritim, sabit ventilasyon ve belirli tidal volüm koşullarında yorumlanmalıdır. Bu faktörlerin bilinmesi, PVI'nin fizyolojik güvenilirliğini artırır ve hidrasyon fizyolojisine yönelik çıkarımların doğruluğunu güçlendirir (Aboelnile et al., 2020).

3.7. PVI-PI Etkileşimi: Volüm Durumu ve Doku Perfüzyonu Arasındaki Köprü

Hidrasyon fizyolojisinde PVI ve PI birlikte yorumlandığında daha anlamlı bir tablo ortaya çıkar. Hipovolemik durumda preload azalır → PVI yükselir; aynı zamanda periferik kan akımı azalır → PI düşer. Rehidrasyonla birlikte venöz dönüş ve stroke volume artar → PVI azalır, PI yükselir. Bu karşıt yönlü dinamik değişim, her iki parametrenin birlikte kullanılmasını hemodinamik stabilite ve sıvı yanıtılığı açısından fizyolojik olarak tamamlayıcı hale getirir (Aboelnile et al., 2020; Emektar et al., 2022).

- Yüksek PVI + Düşük PI → Hipovolemi / yetersiz perfüzyon
- Düşük PVI + Yüksek PI → Optimal hidrasyon
- Düşük PVI + Düşük PI → Vazokonstriksiyon, hipotermi veya periferik iskemi
- Yüksek PVI + Yüksek PI → Hiperhidratasyon veya otonomik dengesizlik olasılığı

Bu etkileşimler, PVI ve PI'nin yalnızca teknolojik ölçümler değil, aynı zamanda hidrasyon fizyolojisinin iki farklı düzeydeki (makro ve mikro dolaşım) tamamlayıcı yansımaları olduğunu göstermektedir (Koca, 2022; Sarihan et al., 2024).

3.8. Hidrasyon Düzeyinin PVI ve PI Üzerindeki Etkileri: Deneysel ve Klinik Bulgular

Deneysel modellerde, akut sıvı kaybı veya dehidratasyon koşulları PVI ve PI değerleri üzerinde öngörülebilir yönlü değişiklikler oluşturur. Hipovolemik durumlarda azalan intravasküler hacim, venöz dönüşün ve dolayısıyla

sol ventrikül dolum hacminin düşmesine neden olur. Bu azalma, inspirasyon ve ekspirasyon fazları arasındaki nabız genişliği farkını artırır ve PVI değerinde belirgin yükselme görülür. Aynı koşullarda periferik dolaşımın korunması için sempatik sistem aktivasyonu artar, bu da periferik vazokonstriksiyona ve PI'nin düşmesine yol açar. Bu bulgular, hidrasyon eksikliğinin hem makrosirkülasyon hem mikrosirkülasyon düzeyinde fizyolojik yansımalarını gösterir (Emektar et al., 2022).

Rehidrasyon veya sıvı replasmanı sonrasında, intravasküler volümün yeniden artmasıyla PVI değerleri azalır, PI değerleri ise yükselir. Cannesson ve ark. (2008) tarafından yapılan klinik bir çalışmada, sıvı yanıtı hastalarda intravenöz sıvı uygulamasını takiben PVI'nin anlamlı biçimde azaldığı, buna paralel olarak PI'nin yükseldiği gösterilmiştir (Cannesson et al., 2008). Benzer şekilde Keller ve ark. (2012), cerrahi hastalarda sıvı replasmanı sonrasında PVI'de %20'ye varan düşüşün kardiyak output artışı ile korele olduğunu bildirmiştir (G. Keller et al., 2008). Bu sonuçlar, PVI'nin volüm yanıtılığını yansıtan güvenilir bir fizyolojik gösterge olduğunu desteklemektedir.

Egzersiz fizyolojisi açısından değerlendirildiğinde, terleme ve sıvı kaybı ile gelişen hipovolemi durumlarında PVI'nin yükseldiği, PI'nin ise düştüğü gözlemlenmiştir. Laitano ve ark. (2012), orta düzey efor sonrası kaybedilen vücut sıvısının %2'sinin bile PI değerinde %15 azalma oluşturduğunu, bu durumun periferik vazokonstriksiyonla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Egzersiz sonrası sıvı replasmanı yapıldığında PI değerleri hızla normale dönmüş, bu da PI'nin mikrosirkülasyon düzeyinde hidrasyon duyarlılığını yansıttığını ortaya koymuştur (Laitano et al., 2012).

Benzer şekilde ameliyathane koşullarında yapılan çalışmalar da hidrasyon durumunun bu parametreler üzerindeki etkisini desteklemektedir. Broch ve ark. (2011), elektif cerrahi geçiren 80 hastada PVI ve PI'nin sıvı yüklemesi sonrası değişimini incelemiş ve her iki parametrenin de klasik invaziv göstergelerle (stroke volume variation, pulse pressure variation) yüksek korelasyon gösterdiğini belirtmiştir. Özellikle sıvı dengesinin sıkı kontrol edildiği anestezi altında, PVI'nin %13'ün üzerinde olması sıvı yanıtılığını öngörmede yüksek özgüllük sağlamıştır (Broch et al., 2011).

Deneyssel olarak sağlıklı bireylerde yapılan dehidratasyon modelleri de benzer sonuçlar ortaya koymaktadır. Mild dehidratasyon koşullarında, plazma ozmolaritesindeki artışa paralel olarak PVI'nin yükseldiği, PI'nin ise belirgin biçimde düştüğü saptanmıştır (El-Sharkawy ve ark., 2016). Bu bulgular, hidrasyonun yalnızca kardiyak preload değil, aynı zamanda periferik damar tonusu üzerinde de doğrudan etkili olduğunu göstermektedir (El-Sharkawy et al., 2015).

Bu parametrelerin klinik izlemdeki önemi, sıvı tedavisinin kişiye özgü hale getirilmesi açısından büyüktür. Özellikle ameliyathane, yoğun bakım ve

sporcu fizyolojisi alanlarında PVI ve PI ölçümleri, hidrasyon düzeyinin anlık değerlendirilmesine olanak tanır. Bu ölçümler, invaziv yöntemlere kıyasla düşük riskli, hızlı ve tekrarlanabilir olmaları nedeniyle fizyolojik araştırmalarda da yaygın olarak tercih edilmektedir.

Sonuç olarak, hem deneysel hem de klinik veriler PVI ve PI'nin hidrasyon fizyolojisini anlamada güvenilir biyobelirteçler olduğunu göstermektedir. PVI, fotopletismografik dalga formundaki solunumsal varyasyonları analiz ederek intravasküler volüm hakkında bilgi sunan, preload-duyarlı ve noninvaziv bir parametre olarak volüm-perfüzyon dengesinin dinamik izlenmesine olanak tanır. PI ise mikrosirkülasyon düzeyinde doku perfüzyonunu yansıtarak PVI ile birlikte değerlendirilmesi durumunda sıvı dengesinin hem makrosirkülasyon hem de mikrosirkülasyon düzeyinde bütüncül bir analizi sağlar. Bu özellikleri sayesinde PVI ve PI, klasik statik volüm göstergelerine kıyasla hidrasyon durumunun gerçek zamanlı ve kapsamlı değerlendirilmesinde üstün bir araç olarak öne çıkar.

KAYNAKÇA

- Aboelnile, D. B. M. K., Elseidy, M. I. A., Kenawey, Y. A. E. M., & Elsherif, I. M. A. A. (2020). Prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients in surgical intensive care unit by pleth variability index and inferior vena cava diameter. *Ain-Shams Journal of Anesthesiology*, 12(1). https://asja.journals.ekb.eg/article_329669.html
- Broch, O., Bein, B., Gruenewald, M., Höcker, J., Schöttler, J., Meybohm, P., Steinfath, M., & Renner, J. (2011). Accuracy of the pleth variability index to predict fluid responsiveness depends on the perfusion index: Plethysmography and fluid responsiveness. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 55(6), 686–693. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02435.x>
- Bruno, R. R., Schemmelmann, M., Hornemann, J., Moecke, H. M. E., Demirtas, F., Palici, L., Marinova, R., Kanschik, D., Binneböbel, S., & Spomer, A. (2024). Sublingual microcirculatory assessment on admission independently predicts the outcome of old intensive care patients suffering from shock. *Scientific Reports*, 14(1), 25668.
- Bruscagnin, C., Shi, R., Rosalba, D., Fouqué, G., Hagry, J., Lai, C., Donadello, K., Pham, T., Teboul, J.-L., & Monnet, X. (2024). Testing preload responsiveness by the tidal volume challenge assessed by the photoplethysmographic perfusion index. *Critical Care*, 28, 305. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05085-w>
- Cannesson, M., Desebbe, O., Rosamel, P., Delannoy, B., Robin, J., Bastien, O., & Lehot, J.-J. (2008). Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *British Journal of Anaesthesia*, 101(2), 200–206.
- Chaves, R. C. de F., Barbas, C. S. V., Queiroz, V. N. F., Serpa Neto, A., Deliberato, R. O., Pereira, A. J., Timenetsky, K. T., Silva Júnior, J. M., Takaoka, F., de Backer, D., Celi, L. A., & Corrêa, T. D. (2024). Assessment of fluid responsiveness using pulse pressure variation, stroke volume variation, plethysmographic variability index, central venous pressure, and inferior vena cava variation in patients undergoing mechanical ventilation: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 28(1), 289. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05078-9>
- Cuzzo, B., Padala, S. A., & Lappin, S. L. (2023). Physiology, vasopressin. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK526069/>
- Dilken, O., Ergin, B., & Ince, C. (2020). Assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: Consensus and debate. *Annals of Translational Medicine*, 8(12), 793.
- El-Sharkawy, A. M., Sahota, O., & Lobo, D. N. (2015). Acute and chronic effects of hydration status on health. *Nutrition Reviews*, 73(suppl_2), 97–109.
- Emektar, E., Dagar, S., Uzunosmanoğlu, H., Çıkrıkçı Işık, G., Çorbacıoğlu, Ş. K., &

- Çevik, Y. (2022). The role of perfusion index and plethysmography variability index for predicting dehydration severity in patients with acute gastroenteritis. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*, 29(2), 78–83. <https://doi.org/10.1177/1024907919889488>
- Enev, R., Krastev, P., & Abedinov, F. (2021). Prediction of fluid responsiveness: A review. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 35(1), 1147–1155. <https://doi.org/10.1080/13102818.2021.1960190>
- García-de-Acilu, M., Pacheco, A., Santafé, M., Ramos, F.-J., Ruiz-Rodríguez, J. C., Ferrer, R., & Roca, O. (2021). Pleth variability index may predict preload responsiveness in patients treated with nasal high flow: A physiological study. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 130(6), 1660–1667. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00614.2020>
- Hall, J. E., & Hall, M. E. (2020). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book*. Elsevier Health Sciences. [https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=H1rrDwAAQ-BAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Guyton,+A.+C.,+%26+Hall,+J.+E.+\(2021\).+Textbook+of+Medical+Physiology+\(14th+ed.\).+Elsevier.&ots=tK0DA1yw-k&sig=hwIYsnLW_06A-19Ltsm7ElWFNAo](https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=H1rrDwAAQ-BAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Guyton,+A.+C.,+%26+Hall,+J.+E.+(2021).+Textbook+of+Medical+Physiology+(14th+ed.).+Elsevier.&ots=tK0DA1yw-k&sig=hwIYsnLW_06A-19Ltsm7ElWFNAo)
- Howell, S. J. (2014). I. Advances in trauma care: A quiet revolution. In *British Journal of Anaesthesia* (Vol. 113, Issue 2, pp. 201–202). Oxford University Press. <https://academic.oup.com/bja/article-abstract/113/2/201/1746335>
- Jing, C. J., & Syafiie, S. (2021). Multi-model generalised predictive control for intravenous anaesthesia under inter-individual variability. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 35(5), 1037–1045. <https://doi.org/10.1007/s10877-020-00581-0>
- Keller, G., Cassar, E., Desebbe, O., Lehot, J.-J., & Cannesson, M. (2008). Ability of pleth variability index to detect hemodynamic changes induced by passive leg raising in spontaneously breathing volunteers. *Critical Care (London, England)*, 12(2), R37. <https://doi.org/10.1186/cc6822>
- Keller, T. C. S., Lechauve, C., Keller, A. S., Brooks, S., Weiss, M. J., Columbus, L., Ackerman, H., Cortese-Krott, M. M., & Isakson, B. E. (2022). The role of globins in cardiovascular physiology. *Physiological Reviews*, 102(2), 859–892. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2020>
- Koca, E. (2022). Comparison of the effects of hydroxyethyl starch and succinylated gelatin infusion on the perfusion index in elective caesarean sections under spinal anaesthesia. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 5(5), 1477–1483.
- Koh, W. U., Lee, D.-H., Ro, Y.-J., & Park, H.-S. (2024). Validity of Pleth Variability Index to Predict Fluid Responsiveness in Patients Undergoing Cervical Spine Surgery in the Modified Prone Position. *Medicina*, 60(12), 2018.
- Laitano, O., Kalsi, K. K., Pearson, J., Lotlikar, M., Reischak-Oliveira, A., & González-Alonso, J. (2012). Effects of graded exercise-induced dehydration and rehydration on circulatory markers of oxidative stress across the resting and exercising

- human leg. *European Journal of Applied Physiology*, 112(5), 1937–1944. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-2170-2>
- Lu, W., Dong, J., Xu, Z., Shen, H., & Zheng, J. (2014). The pleth variability index as an indicator of the central extracellular fluid volume in mechanically ventilated patients after anesthesia induction: Comparison with initial distribution volume of glucose. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 20, 386–392. <https://doi.org/10.12659/MSM.890073>
- Lyons, M., Rowe, A., Waddington, R., & Brewer, G. (2022). Situational and Dispositional Factors in Rape Cognitions: The Roles of Social Media and the Dark Triad Traits. *Journal of Interpersonal Violence*, 37(11–12), NP10345–NP10361. <https://doi.org/10.1177/0886260520985499>
- Martinasek, M. P., Calvanese, A. V., & Lipski, B. K. (2021). A Naturalistic Study of Carbon Monoxide, Heart Rate, Oxygen Saturation, and Perfusion Index in Hookah Lounge Patrons. *Respiratory Care*, 66(2), 269–274. <https://doi.org/10.4187/respcare.08056>
- Merdji, H., Levy, B., Jung, C., Ince, C., Siegemund, M., & Meziani, F. (2023). Microcirculatory dysfunction in cardiogenic shock. *Annals of Intensive Care*, 13(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01130-z>
- Romagnosi, F., Bongiovanni, F., & Oddo, M. (2020). Eyeing up the injured brain: Automated pupillometry and optic nerve sheath diameter. *Current Opinion in Critical Care*, 26(2), 115. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000710>
- Sarihan, S., Koyuncu, T., Kazancioglu, L., Batcik, S., & Kazdal, H. (2024). Evaluation of Hemodynamic Changes and Fluid Response during Anesthesia in Lumbar Disc Hernias with Pleth Variability Index (PVI). *Journal of Personalized Medicine*, 14(3), 247.
- Srinivas, N. R. (2020). International Normalized Ratio–Dependent Clearance of Dexmedetomidine: Possible Clinical Implications. *Anesthesia & Analgesia*, 130(5), e153.
- Szczepanska-Sadowska, E. (2025). Neurochemical Aspects of the Role of Thirst in Body Fluid Homeostasis and Their Significance in Health and Disease: A Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(16), 7850.
- Valentini, A., Heilmann, R. M., Kühne, A., Biagini, L., De Bellis, D., & Rossi, G. (2025). The Renin–Angiotensin–Aldosterone System (RAAS): Beyond Cardiovascular Regulation. *Veterinary Sciences*, 12(8), 777.
- Yang, T. X., Tan, A. Y., Leung, W. H., Chong, D., Chow, Y. F., & Leung, W. H. W. (2023). Restricted versus liberal versus goal-directed fluid therapy for non-vascular abdominal surgery: A network meta-analysis and systematic review. *Cureus*, 15(4). <https://www.cureus.com/articles/153318-restricted-versus-liberal-versus-goal-directed-fluid-therapy-for-non-vascular-abdominal-surgery-a-network-meta-analysis-and-systematic-review.pdf>



SİNDİRİM SİSTEMİNDE YAŞLANMA: FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

“ ”

İzel KAVAK¹
Gökhan CESUR²

1 PhD.c. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı. Aydın/Türkiye. izelkavak@gmail.com orcid: 0000-0002-6990-3625

2 Prof. Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi. Tıp Fakültesi. Fizyoloji Anabilim Dalı. Aydın/ Türkiye. gokhan-cesur@adu.edu.tr orcid: 0000-0002-6943-7521

1. GİRİŞ

Yaşlanma, tüm organ sistemlerinde kademeli ve ilerleyici fonksiyonel değişikliklere yol açan karmaşık bir biyolojik süreçtir. Sindirim sistemi de bu süreçten kaçınılmaz olarak etkilenir ve yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler, besin alımı, sindirimi, emilimi ve atılımı gibi temel işlevlerde önemli farklılıklara neden olabilir. Bu bölüm, sindirim sisteminin farklı bölümlerinde yaşlanmayla birlikte meydana gelen başlıca fizyolojik değişiklikleri detaylı bir şekilde incelemeyi amaçlamaktadır. Bu bağlamda, yazının devamında sindirim sistemi organları bazında yaşlanmaya bağlı değişiklikler sistematik olarak ele alınacaktır. Yaşlanma ile birlikte sindirim sistemi fonksiyonlarında gözlemlenen bu değişikliklerin, yaşlı bireylerde sıkça görülen beslenme bozuklukları ve sindirim hastalıkları ile ilişkisi, klinik yaklaşımlar açısından kritik öneme sahiptir (Jang et al. 2024).

Sindirim sistemi, vücudun enerji ihtiyacını karşılamak üzere besinleri işleyerek kullanılabilir hale getiren temel bir fonksiyondur. Dolayısıyla, sindirim sistemi organlarının yaşlanma sürecinde gösterdiği değişikliklerin anlaşılması, beslenme ve metabolik sağlık açısından önem taşır. Ağızdan başlayıp sırasıyla farenks, özofagus, mide, ince bağırsak, kalın bağırsak ve rektum yoluyla anüste sonlanan yaklaşık 11 metre uzunluğunda bir sistemdir. Karaciğer, safra kesesi ve pankreas da salgılarını ince bağırsağa ileterek sindirim sürecine katkıda bulunurlar. Bu sistem, genel olarak besinleri kimyasal süreçlerden geçirerek vücudun yararlanabileceği formlara dönüştüren organlar ve kanallardan oluşan bir sistemdir. Bunun yanı sıra önemli hormonların salgılanmasını sağlayan ve kontrol mekanizmalarını yürüten karmaşık bir sinir ağıyla donatılmıştır. Sindirim sistemini oluşturan farklı organlar arasında yüksek düzeyde bir uyum ve iş birliği bulunur. Sindirim sisteminin bir diğer önemli görevi ise atık maddelerin vücuttan uzaklaştırılması, yani dışkılamadır. Tükettiğimiz her besin tam olarak sindirilemez ve bu nedenle sindirilemeyen kısımların atılması gerekir. Ayrıca, vücut metabolizması sonucu oluşan bazı atık ürünlerin de sindirim sistemi yoluyla dışarı atılması gereklidir. Bağırsakların çalışma düzeni ve içindeki maddelerin özellikleri, tüm vücut sağlığını önemli ölçüde etkiler (Thomas J Funk, 2020; Ifeanyichukwu O, et al., 2023).

Vücut sistemlerinin işlevselliği yalnızca gençlikte değil, yaşlanma sürecinde de önemlidir. Bu nedenle yaşlanmanın fizyolojik etkilerini anlamak, sistemlerin sağlık durumunu doğru yorumlayabilmek açısından kritik öneme sahiptir. Yaşlanma, canlı organizmalarda hücrelerden başlayarak tüm vücut yapı ve işlevselliğinin zamanla azaldığı karmaşık ve sürekli bir olgudur. Bu süreç, doğumla birlikte başlar ve yaşam boyu devam eder. Bireyin büyüme ve gelişmesindeki gelişimsel süreçlerin ardından gelen doğal gerilemeler ve işlevsel kapasitelerdeki azalma, düşüşü ifade eder (Nokwanda N., 2025). Biyolojik yaşlanmanın hızı kişiden kişiye önemli ölçüde farklılık

gösterir. Bu farklılıklar, genetik yapı, yaşam biçimi, geçirilen hastalıklar ve bireylerin fizyolojik stresle başa çıkma mekanizmaları gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanır. Sağlıklı yaşlanma sürecinde, zamanla ortaya çıkan değişimler genellikle ciddi bir işlev bozukluğuna yol açmaz. Buna karşın, organ sistemlerinde yaşa bağlı olarak ortaya çıkan minör değişiklikler, özellikle sindirim sisteminde bazı işlevlerin yavaşlamasına neden olabilir. Yaşlı bireylerde görülen hastalık kaynaklı değişiklikleri doğru bir değerlendirme yapabilmek için, normal yaşlanma sürecinin özelliklerini anlamak temel bir gerekliliktir (Özkayar and Arıoğlu 2007).

Yaşlanma süreci, vücudun tüm sistemlerinde olduğu gibi, gastrointestinal sistemde de belirli fizyolojik değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişiklikler genellikle hafif düzeyde olup, sağlıklı yaşlanma çerçevesinde değerlendirilmektedir. Yaşlı bireylerde gastrointestinal sistem genellikle normal işlevini sürdürürken, minör değişiklikler gözlemlenebilir. Yaşlanma süreci, yemek yeme isteği veya yemek öncesindeki açlık hissinde belirgin bir farklılığa yol açmazken, yemek sonrasında hissedilen açlık veya yeme arzusu azalabilir (Özkayar and Arıoğlu 2007). Çene kaslarının zayıflamasına bağlı olarak çiğneme gücü azalabilir (Baum and Bodner 1983). İlerleyen yaşla birlikte presbiyozmi ve hipogeuzi eğilimi görülür. Acı, tatlı, ekşi, tuzlu ve umami tatların algılanması ve ayırt edilmesi yaşla birlikte zorlaşabilir (Dharjmarajan and Ugalino 2000). Tatlı duyusu nispeten sabit kalırken, tuzlu ve umami tatlarının algılanma eşiği yaşla birlikte yükselir. Özofagusun fizyolojik işlevleri, çok yaşlı bireyler hariç sağlıklı kişilerde yaşlanmayla birlikte genellikle iyi korunur. Yakın tarihli çalışmalar, şeker hastalığı veya sinir hasarı olmayan yaşlı erkeklerde özofageal motilite bozukluklarında yaşla birlikte anlamlı bir artış izlenmemiştir (Joseph B, et al., 2017). Seksen ve doksan yaş arasındaki bazı kişilerde basınçta düşüş, üst özofagus sfinkterinin gevşemesinde gecikme ve özofagus kasılmalarının gücünde azalma gibi küçük değişiklikler tespit edilmiştir (Young K. et al. 2017). Başka bir çalışmada ise 20-80 yaş arası sağlıklı bireylerde gastroözofageal reflü sintigrafisi ve özofagus manometrisi karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da gastroözofageal reflü ataklarının sayısı benzer bulunsa da, reflü ataklarının süresi yaşlı sağlıklı gönüllülerde daha uzun saptanmıştır. Yaşlı gönüllülerde özofagusun yetersiz peristaltik hareketleri nedeniyle klirens süresinde uzama izlenmiştir. Mide dokusu üzerine yapılan çeşitli araştırmalar, 60 yaşın üzerindeki bireylerde atrofik gastritin daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur (Ferriolli et al. 1998). Birçok çalışma da mide asidi üretiminde azalma olduğu gösterilmiştir (Özkayar and Arıoğlu 2007).

2. SİNDİRİM SİSTEMİ

2.1. Senesens Sürecinde Ağız ve Özofagus Fonksiyonlarında Gözlenen Değişiklikler

Ağız boşluğu, sindirim sisteminin başlangıç segmentidir ve hem mekanik sindirimin temel aşaması olan mastikasyon hem de kimyasal sindirimin ilk evresini başlatan tükürük sekresyonundan sorumludur. Tükürük içerisinde yer alan α -amilaz (ptiyalin) enzimi, kompleks karbonhidratların oral kavitede kimyasal olarak parçalanmasını başlatır. Mastikasyonla parçalanarak tükürükle yumuşatılan besin bolusu, dilin koordineli motor fonksiyonları sayesinde deglutisyona uygun hale getirilir. Yutma süreci, oral fazda istemli olarak başlarken; faringeal ve özofageal fazlara geçişle birlikte beyin sapındaki merkezlerin yönettiği otonom sinir sistemi kontrolüne devrolur (Pedersen A. et al., 2018). Özofagus, farinks ile mide arasında uzanan yaklaşık 25 cm uzunluğunda, proksimalinde çizgili, distalinde düz kaslardan oluşan kaslı bir kanaldır. Özofagus, primer ve sekonder peristaltik dalgalar yoluyla besin bolusunun orofaringeal bölgeden mideye taşınmasını sağlar. Proksimal özofagus segmentinin çizgili kaslardan, distal kısmının ise düz kaslardan oluşması; deglutisyonun istemli ve otonom evrelerini nöromusküler olarak destekler. Alt özofagus sfinkteri, intratorasik ve intraabdominal basınç gradyanlarının desteğiyle mide içeriğinin özofagusa retrograd geçişini engelleyen, reflüye karşı fizyolojik bir bariyer olarak işlev görür (Diamant 2006). Bu bütünsel nöromusküler ve sekresyonel mekanizmalar, yaşlanma süreciyle birlikte morfolojik ve işlevsel değişiklikler göstererek orofaringeal yutma kapasitesini ve genel beslenme etkinliğini olumsuz etkileyebilir. Bu fizyolojik değişikliklerin özofagus düzeyinde peristaltizm ve sfinkter fonksiyonları üzerinde yarattığı etkilerin yanı sıra, orofaringeal aşamada yutmanın sekteye uğraması da yaşlı bireylerde beslenme dinamiklerini doğrudan etkileyen kritik bir faktör haline gelmektedir. Yaşlanma süreci, oral alım ve deglutisyon fonksiyonlarında duysal, nöromusküler ve anatomik düzeyde çok katmanlı değişikliklere yol açar. Bu işlevlerde gözlenen yavaşlama ve koordinasyon kaybı, sistemik yaşlanma ile ilişkili genel fizyolojik gerilemelerle paralellik göstermektedir (Kendra L. Garand et al., 2022). Besin alımını yönlendiren temel duyulardan olan tat ve koku algısı, yaşın ilerlemesiyle birlikte belirgin derecede zayıflama eğilimi gösterir. Ayrıca, yaşlı bireylerde sık kullanılan antihipertansifler, antidepresanlar ve antikolinergik etkili ilaçlar gibi farmakolojik ajanların, tat ve koku duyularında dejenerasyona katkı sunduğu gösterilmiştir. Tat ve koku duyularındaki dejenerasyon, iştah kaybı ve beslenme davranışlarında değişikliklere neden olurken; presbiyaji ile ilişkili yutma güçlükleri ise aspirasyon ve malnütrisyon riskini artıran bağımsız bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Yaşlılarda sıklıkla karşılaşılan sessiz veya semptomatik aspirasyon riski, bireylerde sosyal yalıtım, yemek sırasında utanma ya da boğulma korkusu gibi psikososyal stresörlerle birleşerek oral

alımı daha da azaltabilmektedir. Ayrıca, komorbiditeler nedeniyle uygulanan hiponatremik, düşük yağlı veya kıvamı artırılmış diyetler; besinlerin tat, doku ve aromatik profillerini olumsuz etkileyerek iştahsızlık ve besin reddine yol açabilmektedir. (Cichero 2018). Bu bağlamda yapılan güncel epidemiyolojik araştırmalar, çiğneme ve yutma fonksiyonlarındaki zorlukların yaşlı bireylerin günlük yaşam kalitesi ve bağımsız beslenme kapasiteleri üzerinde anlamlı düzeyde etkili olduğunu göstermektedir. Almanya, Hollanda ve Danimarka'da 60 yaş üstü 155 bireyin dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada, çiğneme ve deglutisyon güclüğü yaşayan katılımcıların yalnızca %33'ünün öğünlerini eksiksiz tamamlayabildiği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, yutma zorluğu yaşayan bireylerin %79,3'ünün yemek sırasında dış desteğe ihtiyaç duyduğu; buna karşın yutma problemi yaşamayan yaşlılarda bu oranın yalnızca %10,5 olduğu belirlenmiştir (A Rusu et al. 2020).

Tat, koku ve yutma gibi duyuşal-motor işlevlerde yaşla ortaya çıkan gerilemelere ek olarak, oral yapıların bütünlüğünü bozan anatomik ve fonksiyonel değişiklikler de beslenme üzerindeki negatif etkilerini derinleştirmektedir (Min S. et al., 2024). Beslenme ve çiğneme işlevlerinin sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesinde oral kavite bütünlüğü ve kas-iskelet sistemi yapılarının korunması temel rol oynamaktadır. Yaşlı bireylerde çiğneme ve yutma işlevleri, yalnızca besin alımıyla değil, genel sağlık durumu ve yaşam kalitesiyle de doğrudan ilişkilidir. Sindirimin ilk basamağını oluşturan çiğneme fonksiyonu, optimal nutrisyonel denge ve oral sağlığın idamesi açısından kritik bir fizyolojik süreçtir (Kim et al. 2019).

Yaşa bağlı olarak dentisyon yapısında meydana gelen mine aşınmaları, diş kronlarında kısılma ve diş kayıpları çiğneme kapasitesini azaltmakta; bu durum özellikle tam dişsizlikte belirgin bir besin seçiciliğine ve malnütrisyona yol açabilmektedir. Ayrıca yaşlanmayla birlikte tüm iskelet sisteminde gözlenen osteoporotik değişiklikler ve kemik mineral yoğunluğunda azalma, mandibular yapıların stabilitesini ve temporomandibular eklem fonksiyonunu sekteye uğratabilmektedir (Önem, Tuğsel, and zuhal Tuğsel 2012). Çiğneme işlevi aynı zamanda mekanik parçalanma yoluyla besin yüzey alanını artırarak enzimatik sindirimi kolaylaştırmakta ve tükürük salgısı ile birlikte besin bolusunun güvenli yutulabilir forma ulaşmasına olanak sağlamaktadır (McDonald and Coppola 2008). Çiğneme sırasında aktifleşen masseter, temporalis, medial ve lateral pterygoid kasları; mandibular hareketlerin kontrolünde görev alırken, özellikle masseter kası kalın yapısı ve yüksek kasılma gücüyle dominant bir rol üstlenmektedir (Kim et al. 2020). Bu kas gruplarının yaşa bağlı atrofiye uğraması ise çiğneme etkinliğini ve dolayısıyla besin alımını doğrudan etkilemektedir.

2.2. Senesansın Mide Üzerindeki Etkileri: Sekresyonel ve Motor Fonksiyonlarda Değişim

Mide, gastrointestinal sistemin merkezi organlarından biri olarak hem mekanik hem de kimyasal sindirimde temel bir görev üstlenir. Anatomik olarak fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere dört ana bölgeye ayrılır ve her bir bölge özgün hücresel yapısı ve fizyolojik fonksiyonları ile sindirim sürecine farklı katkılar sağlar. Histolojik olarak ise mide duvarı; mukozal tabaka, submukoza, muskularis externa ve seroza olmak üzere dört temel katmandan oluşur. Özellikle muskularis externa tabakasında yer alan iç oblik kas lifleri, yalnızca mideye özgü olup, güçlü peristaltik ve miksiyonel kontraksiyonlarla içeriklerin karıştırılması ve öğütülmesini sağlar (Qian Da, et al., 2022).

Mide mukozasında bulunan paryetal hücreler, hidroklorik asit (HCl) ve intrinsik faktör salgılayarak sırasıyla protein denatürasyonu ile pepsin aktivasyonunu ve B₁₂ vitamini emilimi için gerekli olan kompleks oluşumunu destekler. Bunun yanında, G hücrelerinden salınan gastrin hormonu; asid sekresyonu, mukozal büyüme ve motor fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir nöroendokrin role sahiptir. Mide boşalması ise homeostatik olarak karmaşık bir şekilde regüle edilir; duodenuma ulaşan yağ ve asidik içerik, enterik ve hormonal reflekslerle gastrik boşalmayı yavaşlatarak optimal sindirim ve emilim koşullarının sağlanmasına katkıda bulunur. Ayrıca, psikolojik stres ve otonom sinir sistemi aracılığıyla gerçekleşen nörovejetatif değişiklikler de mide motilitesini önemli ölçüde etkileyebilir (Chaudhry et al. 2025; Hsu, Safadi, and Lui 2025; Madeleine R. et al. 2023)

Mide fizyolojisinde bu kompleks düzenlemeler, yaşlanma ile bozulmaya uğrayarak klinik tabloların ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Genç bireylerde mide, kompleks nöromusküler ve endokrin mekanizmalarla düzenlenen fonksiyonlarını etkin biçimde sürdürürken; yaşlanma süreci, bu hassas düzenin bozulmasına yol açar. Mide motilitesi, kas tonusu ve motor fonksiyonlarda yaşa bağlı belirgin azalmalar görülürken, mukozal tabakada incelleme ve paryetal hücrelerin HCL salgısındaki düşüş, gastrointestinal sistemin bütünsel işleyişini olumsuz etkiler. Nguyen ve meslektaşlarının (2022) kapsamlı derlemesinde, enterik sinir sistemindeki nöromusküler yapıların yaşa bağlı dejenerasyonu, mide motilitesinde belirgin bozulmalara neden olduğu vurgulanmıştır. Bu fizyopatolojik değişiklikler, özellikle ileri yaş grubunda dispepsi ve gastroözofageal reflü gibi klinik tablolarda artışa zemin hazırlar.(Nguyen et al. 2022). Yaşlanmanın getirdiği bu yapısal ve fonksiyonel değişiklikler, mide boşalmasının yavaşlamasıyla birleşerek hormonal düzenlemelerde ciddi bozukluklara yol açar; bu da sistemik metabolik etkileri tetikler. Özellikle gastrointestinal hormon profillerindeki değişimler, beslenme alışkanlıkları ve vücut kompozisyonu üzerinde olumsuz etkiler yaratır. Huang ve arkadaşlarının (2022) çalışması, sarkopenik yaşlı

bireylerde anoreksijenik hormonlar olan kolesistokinin (CCK), glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptid YY (PYY) düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiğini göstermiştir. Bu artışlar, iştahın azalmasına ve sonuç olarak besin alımının düşmesine neden olarak, kas kütlelerinde azalmaya yol açan sarkopeni patogeneziye katkıda bulunabilir.(Huang et al. 2022).

2.3. İnce Bağırsağın Sindirim ve Emilim Fonksiyonlarındaki Yaşlanmaya Bağlı Disfonksiyonlar

İnce bağırsak, sindirim sisteminin mide ile kalın bağırsak arasında yer alan ve yaklaşık 3-5 metre uzunluğunda, besinlerin sindirimi ve emiliminde merkezi rol oynayan kritik bir organdır. Anatomik olarak duodenum, jejunum ve ileum olmak üzere üç ana segmentten oluşur. Duodenum, mide içeriğinin pankreatik enzimler ve safra ile karışarak kimyasal sindirimin başladığı başlangıç bölgesidir. Jejunum ve ileum ise besinlerin büyük çoğunluğunun emildiği fonksiyonel bölgeleri oluşturur. İnce bağırsağın mukozal yüzeyi, villus ve mikrovillus yapılarıyla kaplıdır; bu kompleks yapılar emilim yüzey alanını dramatik biçimde artırarak besin maddelerinin sistemik dolaşıma etkin geçişini sağlar. Bu yapıların etkinliğini sürdürebilmesi, yalnızca mukozal yüzeyin genişliği ile değil, aynı zamanda ince bağırsağın duvar organizasyonu ve hücresel kompozisyonu ile de doğrudan ilişkilidir (Jason T. et al., 2025). İnce bağırsak duvarı, içten dışa mukozal tabaka, submukoza, muskularis propria ve seroza olmak üzere dört katmandan meydana gelir. Mukozal tabaka, sindirim ve emilimden sorumlu enterositler, münin salgılayan goblet hücreleri ve hormon üreten enteroendokrin hücreleri barındırır. Muskularis propria, peristaltik ve segmental kasılmalar aracılığıyla besinlerin bağırsak boyunca hareketini ve enzimlerle etkin karışımını sağlar. Buna ek olarak, ince bağırsak vücut sıvı dengesinin korunmasında hayati bir fonksiyon üstlenir; günlük yaklaşık 9 litre sıvı jejunuma ulaşırken, bunların yaklaşık 7 litresi etkin biçimde emilir (Collins, Nguyen, and Badireddy 2025; Fish, Shumway, and Burns 2025; Volk and Lacy 2017).

Bu kompleks morfolojik yapıya sahip ince bağırsak, yaşlanma süreciyle birlikte belirgin yapısal ve fonksiyonel bozulmalara maruz kalır. Özellikle villuslarda gözlenen dejeneratif değişiklikler, emilim yüzey alanının azalmasına ve buna bağlı olarak besin maddelerinin emilim kapasitesinin düşmesine yol açar. Bu durum, ileri yaş grubundaki bireylerde malnütrisyon riskini önemli ölçüde artırır (Luo Q., 2024). Ayrıca, ince bağırsak epitel bariyerinde yaşa bağlı fonksiyonel zayıflama saptanmıştır; mukozal atrofi, tight junctionda hasar ve epitel hücre sayısında azalma gibi patolojik değişiklikler, bağırsak geçirgenliğinin artmasına ve enfeksiyonlara karşı savunmasızlığın yükselmesine neden olur (Ren et al. 2014).

Yapısal ve fonksiyonel değişimlere ilaveten, ince bağırsak mikrobiyotasında yaşlanmaya bağlı önemli dysbiozlar da ortaya çıkar.

Özellikle yaşlı bireylerde Proteobacteria filumunda, Enterobacteriaceae ailesi ile Escherichia ve Klebsiella cinslerinde belirgin artışlar gözlenmiştir. Bu mikrobiyal kompozisyon değişiklikleri, azalan mikrobiyal çeşitlilikle birlikte gastrointestinal homeostazın bozulmasına ve immün yanıtların zayıflamasına yol açabilir. Buna ek olarak, yaşlanma ile disakkaridaz enzim aktivitesinde azalma ve epitel hücre diferansiyasyonunda bozulmalar bildirilmiştir; bu da ince bağırsakta besinlerin sindirim ve emilim süreçlerinde ek fonksiyonel yetersizliklere neden olmaktadır (Leite et al. 2022; Suzuki et al. 2022). Bu kompleks değişiklikler, yaşlı bireylerde gastrointestinal sistemin bütüncül sağlığının bozulmasına önemli katkı sağlar.

Yaşlanmayla birlikte ince bağırsakta meydana gelen bu yapısal ve mikrobiyal değişiklikler, yalnızca lokal doku bütünlüğünü değil, aynı zamanda besin emilimi süreçlerini de doğrudan etkilemektedir. İnce bağırsak, besinlerin sindirimi ve emilimi açısından sindirim sisteminin en kritik organlarından biridir. Yaşlanma süreci boyunca bu bölgede hem morfolojik hem de fonksiyonel değişiklikler gözlemlenir. Özellikle mukozal atrofiler, villus yüksekliğinde azalma ve enterosit fonksiyonlarındaki bozulmalar, yaşlı bireylerde besin emilimini olumsuz yönde etkileyebilir (Drozdowski and Thomson 2006). Bununla birlikte, yaşa bağlı olarak ince bağırsakta bulunan transport proteinlerinin ekspresyonunda azalma olduğu bildirilmiştir; bu durum, özellikle kalsiyum, demir ve B12 vitamini gibi mikro besin öğelerinin emiliminde belirgin düşümlere yol açmaktadır (Ling et al. 2022).

2.5. Kalın Bağırsağın Yaşlanması: Motilite Dinamiklerinde Yavaşlama

İnce bağırsaktaki emilimsel süreçlerin ardından sindirim zincirinin son halkasını oluşturan kalın bağırsak (kolon), özellikle su, elektrolit ve belirli vitaminlerin emilimi ile dışkının depolanması ve atılımında hayati roller üstlenir. Kolon mukozasında yer alan epitel hücreleri, sodyum ve klorür iyonlarını aktif transport mekanizmalarıyla emerek, potasyum ve bikarbonat iyonlarının lümenine sekresyonunu gerçekleştirir. Bu iyon dengesine bağlı olarak suyun osmotik geçişi düzenlenir; bu sayede dışkının kıvamı ayarlanır ve organizmanın sıvı-elektrolit homeostazı korunur (Antonio S. et al., 2023).

Kolon, emilim görevlerinin ötesinde, motor fonksiyonlarıyla da sindirim sürecini tamamlar. Düz kas tabakasının oluşturduğu segmental ve peristaltik hareketler, bağırsak içeriğinin hem homojen karışımını hem de distale doğru ilerleyişini sağlar. Segmental kontraksiyonlar, özellikle kolonun proksimal bölümlerinde, su ve elektrolit emilimini maksimize ederken; peristaltik dalgalar içeriğin rektuma yönlendirilmesini kolaylaştırır. Ayrıca, yemek sonrası mide distansiyonu ile aktive olan gastrokolik refleks, kolonik motiliteyi artırarak defekasyon ihtiyacını tetikler. Bu refleksin fizyolojik işleyişi, bağırsak geçiş süresinin düzenlenmesinde ve dışkılama ritminin sürdürülmesinde temel bir rol oynar (Malone and Thavamani 2025).

Bu motor ve emilimsel işlevlerin etkinliği, yaşlanmayla birlikte belirgin şekilde değişikliğe uğrayabilir. Özellikle kolonik kas tonusunda ve peristaltik aktivitede meydana gelen azalma, bağırsak geçiş süresinin uzamasına neden olarak konstipasyon sıklığını artırır. Yaşlı bireylerde sık gözlemlenen bu duruma, enterik sinir sisteminde yaşa bağlı olarak gelişen yapısal değişiklikler de eşlik eder. Myenterik pleksustaki nöron sayısında saptanan azalma ve sinaptik bağlantılarda gözlenen dejeneratif süreçler, kolonik motilitenin düzenlenmesini zorlaştırır. Bu nöromüsküler disfonksiyon, özellikle yemek sonrası ortaya çıkan gastrokolik refleksin etkinliğini azaltarak dışkılama reflekslerinin zayıflamasına neden olabilir. Sonuç olarak, yaşlanma ile birlikte kolonun hem kas hem de sinir sistemi bileşenlerinde ortaya çıkan bu bütüncül bozulma, gastrointestinal sistemin fonksiyonel bütünlüğünü tehdit eder hale gelir (Wiskur and Greenwood-Van Meerveld 2010).

2.6. Hepatobiliyer ve Pankreatik Sistemlerde Yaşlanmaya Bağlı Fizyolojik Değişiklikler

Karaciğer, pankreas ve safra kesesi, sindirim sistemiyle entegre çalışan ve homeostatik dengeyi korumada merkezi rol üstlenen yardımcı organlardır. Bu yapılar, yalnızca sindirimin düzenlenmesinde değil, aynı zamanda metabolik, hormonal ve detoksifikasyon süreçlerinin koordinasyonunda da hayati işlevler görür. Karaciğer, vücudun en büyük iç organı olarak hem endokrin hem de ekzokrin görevler üstlenir. Endokrin fonksiyonları arasında plazma proteinlerinin sentezi (örneğin albümin, pıhtılaşma faktörleri), hormonların biyotransformasyonu, amonyak gibi toksik maddelerin detoksifikasyonu ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi yer alır. Ekzokrin fonksiyonu ise safra üretimi ile ilişkilidir. Karaciğerde sentezlenen safra, safra kanalları aracılığıyla safra kesesinde depolanır ve özellikle yağ içeriği yüksek besinlerin alınmasını takiben, ince bağırsaktan salgılanan kolesistokinin hormonunun etkisiyle duodenuma salınır (Hundt M., 2017). Safranın temel işlevi, lipidlerin emülsifikasyonu yoluyla yağ sindirimini kolaylaştırmaktır. Pankreas, dual fonksiyona sahip bir organdır. Ekzokrin kısmı, tripsin, kimotripsin, amilaz ve lipaz gibi sindirim enzimlerini salgılayarak intestinal sindirimi destekler. Endokrin kısmı ise Langerhans adacıklarında sentezlenen insülin, glukagon ve somatostatin gibi hormonlar aracılığıyla glukoz metabolizmasının düzenlenmesinden sorumludur. Safra kesesi ise safra akışını zamanlamaya odaklı bir depo organıdır. kolesistokinin aracılığıyla duodenuma kontrollü safra salınımı, lipid emiliminde kritik öneme sahiptir. Bu organların koordineli işleyişi, sindirim ve metabolik bütünlüğün sürdürülmesini sağlar. Ancak yaşlanma ile birlikte bu sistemlerde yapısal ve işlevsel değişiklikler meydana gelir. Hepatositlerin sayısında ve mitokondriyal fonksiyonda azalma, pankreatik enzim üretiminde düşüş ve safra akışında yavaşlama gibi değişiklikler, sindirim kapasitesini ve metabolik homeostazı olumsuz etkileyebilir. Arora 2021; Bargo et al. 2021).

Bu organların fizyolojik uyumu, genç bireylerde sindirim ve metabolik dengeyi desteklerken, yaşlanma süreciyle birlikte yapı ve işlevlerinde belirgin değişiklikler gözlemlenmektedir. Karaciğerde, yaşa bağlı olarak hepatik hücrelerin mitotik kapasitesinde ve kan akımında azalma meydana gelir; bu durum, detoksifikasyon potansiyelinin zayıflamasına ve ilaç metabolizmasında gecikmelere yol açar. Ek olarak, hepatositlerde steatoz ve düşük düzeyde kronik inflamasyon, karaciğerin metabolik esnekliğini azaltmakta ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi patolojilere zemin hazırlamaktadır (Ünal NG. et al., 2020). Yaşlanma ile birlikte bazı karaciğer enzimlerinin, örneğin sitokrom P450 izoformlarının, ekspresyonunda azalma, farmakokinetik süreçleri doğrudan etkileyerek polifarmasinin sık görüldüğü yaşlı bireylerde advers ilaç etkisi riskini artırmaktadır. Pankreasta ise, endokrin fonksiyonların yaşla birlikte zayıfladığı görülmektedir. Özellikle β -hücre fonksiyonundaki azalma ve insülin sekresyonundaki yetersizlik, glukoz homeostazının bozulmasına ve insülin direncinin artmasına neden olabilir. Bu değişiklikler, yaşlı bireylerde tip 2 diyabet gelişme riskini artıran başlıca fizyolojik etkenler arasında yer alır. Ayrıca, ekzokrin pankreatik fonksiyonlarda gözlenen düşüş —örneğin lipaz ve amilaz salınımındaki azalma— özellikle yağların sindirimi açısından klinik olarak anlamlı maldigesyon tablolarına yol açabilir. Safra kesesi de yaşlanma sürecinden etkilenir; kas tonusunda azalma ve boşalma reflekslerinin zayıflaması, safra akışını yavaşlatır. Bu durum, safra stazına bağlı olarak kolelitiazis ve kolektit gibi hastalıkların yaşlı popülasyonda daha sık görülmesine neden olur. Ayrıca, safra kesesinin azalan kontraktilitesi, postprandiyal dispeptik şikayetlerin ve sindirim intoleransının artmasına katkı sağlar. Sonuç olarak, karaciğer, pankreas ve safra sisteminde yaşlanmaya bağlı ortaya çıkan bu yapısal ve fonksiyonel değişiklikler, gastrointestinal sistemin bütünsel performansını sekteye uğratmakta; yaşlı bireylerde sindirimle ilişkili komplikasyonların sıklığını ve klinik önemini belirgin şekilde artırmaktadır (Parravicini et al. 2020; Rosa et al. 2021).

2.7. Yaşlanmanın Bağırsak Mikrobiyotasındaki Değişimler ve Sindirim Sağlığı Üzerindeki Fonksiyonel Yansımaları

Bağırsak mikrobiyotası, sindirim sağlığının sürdürülmesinde ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde hayati bir rol oynar. Ancak yaşlanma süreci, mikrobiyal çeşitlilikte belirgin bir azalmaya yol açar; özellikle *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi faydalı probiyotik bakterilerin popülasyonları azalır (O'Toole and Jeffery 2015). Bu dengesizlik, patojenik mikroorganizmaların çoğalmasına zemin hazırlayarak bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulmasına ve artan bağırsak geçirgenliği sonucunda sistemik inflamasyon riskinin yükselmesine neden olur (Thevaranjan et al. 2017). Ayrıca, mikrobiyota kompozisyonundaki bu olumsuz değişiklikler, besin maddelerinin emilimini ve mikrobiyal metabolitler olan kısa zincirli yağ

asitlerinin üretimini olumsuz etkileyerek sindirim fonksiyonlarının daha da zayıflamasına sebep olur. Yaşlı bireylerde görülen mikrobiyal dengesizlikler, kabızlık, irritabl bağırsak sendromu ve malabsorbsiyon gibi klinik sorunlarla yakından ilişkilidir. Bu bağlamda, yaşa bağlı mikrobiyota değişimlerinin mekanizmalarının derinlemesine anlaşılması, probiyotik tedaviler ve hedefe yönelik beslenme stratejileri gibi koruyucu ve destekleyici yaklaşımların geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Buscemi et al. 2013).

2.8. Gastrointestinal Sistem ve Bağışıklık Mekanizmalarının Entegrasyonu

Sindirim sistemindeki yaşa bağlı fonksiyonel ve yapısal değişiklikler, bağışıklık sisteminin gastrointestinal sağlık üzerindeki etkilerini daha da belirgin hale getirir. Yaşlanma süreci, sindirim sisteminde kapsamlı fizyolojik değişikliklere yol açarak, sindirim fonksiyonlarının azalmasına ve çeşitli gastrointestinal patolojilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Özellikle mide asiditesinde görülen azalma, patojenlerin, özellikle *Helicobacter pylori* gibi bakterilerin kolonizasyon riskini artırarak mide ülserleri ve gastrik inflamasyonun yaygınlaşmasına neden olur. Buna ek olarak, yaşa bağlı olarak mide ile özofagus arasındaki sfinkter kaslarının tonusunda düşüş yaşanması, gastroözofageal reflü hastalığının gelişme sıklığını yükseltir (Kumral and Zfass 2018). Gastrointestinal sistem, bağışıklık sisteminin en büyük ve en karmaşık lenfoid dokularından birine ev sahipliği yapar; bu yapı, mikrobiyal ekosistemin dengelenmesi ve immün yanıtların hassas düzenlenmesinde kritik rol oynar. Yaşlanmayla birlikte, bağırsak mikrobiyotasında önemli kompozisyonel değişiklikler meydana gelir; özellikle faydalı probiyotik türlerin azalması, patojenik mikroorganizmaların çoğalmasında destekler. Bu durum, sistemik inflamasyonu tetikleyerek yaşlı bireylerde bağışıklık fonksiyonlarının zayıflamasına yol açar (Franceschi et al. 2017). Ayrıca, bağırsak mukozasının yapısal bütünlüğünde yaşa bağlı bozulmalar ortaya çıkar; enterositler ve tight junction proteinlerindeki disfonksiyon, bağırsak geçirgenliğini artırır. Sonuç olarak, bakteriyel ve endotoksinlerin mukozal bariyeri aşması kolaylaşır, bu da bakteriyel translokasyon ve kronik inflamasyon riskini yükseltir (Bohm et al. 2020). Bu kronik inflamatuvar durum, immün sistemin aşırı uyarılmasıyla karakterize edilen ve “inflamm-aging” olarak adlandırılan yaşlanmaya bağlı inflamasyon fenotipini besler; böylece sindirim sistemi sağlığı ile sistemik bağışıklık fonksiyonları arasında karmaşık ve kritik bir ilişki ortaya çıkar.

3. SONUÇ

Sonuç olarak, yaşlanma süreci sindirim sisteminde hem morfolojik hem de fonksiyonel düzeyde kapsamlı değişikliklere yol açarak bu sistemin genel etkinliğinde belirgin bir azalmaya neden olur. Yaşlı bireylerde çiğneme ve yutma mekanizmalarından motor aktiviteye, enzimatik salgıdan besinlerin

emilimine kadar geniş bir yelpazede görülen bozulmalar, yalnızca lokal sindirim fonksiyonlarını değil; aynı zamanda sistemik metabolik homeostazı da olumsuz yönde etkiler.

Gastrointestinal sistemde yaşa bağlı gelişen kronik, düşük dereceli inflamasyon, hücresel yenilenme kapasitesindeki azalma ve hormonal düzenleme mekanizmalarındaki düzensizlikler; malnütrisyon, mikronutrient eksiklikleri ve artan gastrointestinal hastalık riski gibi ciddi klinik sonuçların temelini oluşturur.

Bu değişikliklerin etkin yönetimi, yaşlı bireylerin yaşam kalitesini ve genel sağlık durumunu iyileştirmek adına kritik öneme sahiptir. Bireyselleştirilmiş beslenme planları, lif ve prebiyotik bakımından zengin diyetler, sindirim enzimleri ile probiyotik desteklerinin dikkatli uygulanması, yaşlanmış sindirim sisteminin adaptasyon kapasitesini artırabilir. Ayrıca, düzenli fiziksel aktivitenin gastrointestinal motiliteyi iyileştirmesi sindirim sağlığının sürdürülebilirliğine katkı sağlar. Medikal yaklaşımlarla entegre edilen bu stratejiler, yaşlı nüfusta sindirim sistemi fonksiyonlarının korunmasına ve genel yaşam kalitesinin yükseltilmesine hizmet eder.

Öte yandan, yaşlı bireylerde sindirim sağlığının korunması için erken tanı, düzenli tarama programları ve risk faktörlerinin proaktif yönetimi zorunludur. Gelecek dönemde, yaşlanmanın sindirim sistemi üzerindeki etkilerinin moleküler ve hücresel mekanizmalarının daha derinlemesine araştırılması, hedefe yönelik yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesini sağlayacaktır. Böylece, giderek yaşlanan küresel nüfusta gastrointestinal fonksiyonların korunması ve sağlıklı yaşam süresinin uzatılması mümkün hale gelecektir.

KAYNAKÇA

- Antonio Sabatino, Giovanni Santacroce, Carlo Maria Rossi, Giacomo Broglio and Marco Vincenzo Lenti. 2023. "Role of Mucosal Immunity and Epithelial-Vascular Barrier in Modulating Gut Homeostasis". *Internal and Emergency medicine*. 18(6): 1635-1646.
- A Rusu, AK Schwarze, B Álvarez, C Valk, C Perrin, and M Randriambelonoro. 2020. 'Aspects Influencing Food Intake and Approaches towards Personalising Nutrition in the Elderly | Journal of Population Ageing'. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12062-019-09259-1>.
- Arora, Ritu. 2021. 'Commentary: Expression of P53 and Ki-67 Proteins in Patients with Increasing Severity and Duration of Pterygium'. *Indian Journal of Ophthalmology* 69(4):851. doi:10.4103/ijo.IJO_3098_20.
- Bargo, Danielle, Theo Tritton, Joseph C. Cappelleri, Marco DiBonaventura, Timothy W. Smith, Takanori Tsuchiya, Sean Gardiner, Irene Modesto, Tim Holbrook, Daniel Bluff, and Taku Kobayashi. 2021. 'Living with Ulcerative Colitis in Japan: Biologic Persistence and Health-Care Resource Use'. *Inflammatory Intestinal Diseases* 6(4):186–98. doi:10.1159/000519123.
- Baum, B. J., and L. Bodner. 1983. 'Clinical Science: Aging and Oral Motor Function: Evidence for Altered Performance Among Older Persons'. *Journal of Dental Research* 62(1):2–6. doi:10.1177/00220345830620010401.
- Bohm, Matthew, Andrea Shin, Sean Teagarden, Huiping Xu, Anita Gupta, Robert Siwec, David Nelson, and John M. Wo. 2020. 'Risk Factors Associated With Upper Aerodigestive Tract or Coliform Bacterial Overgrowth of the Small Intestine in Symptomatic Patients'. *Journal of Clinical Gastroenterology* 54(2):150–57. doi:10.1097/MCG.0000000000001150.
- Buscemi, Silvio, Loretta Cosentino, Giuseppe Rosafio, Manuela Morgana, Alessandro Mattina, Delia Sprini, Salvatore Verga, and Giovam Battista Rini. 2013. 'Effects of Hypocaloric Diets with Different Glycemic Indexes on Endothelial Function and Glycemic Variability in Overweight and in Obese Adult Patients at Increased Cardiovascular Risk'. *Clinical Nutrition* 32(3):346–52.
- Chaudhry, Shazia R., Maria Nataly P. Liman, Adekunle E. Omole, and Diana C. Peterson. 2025. 'Anatomy, Abdomen and Pelvis: Stomach'. in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Cichero, Julie A. Y. 2018. 'Age-Related Changes to Eating and Swallowing Impact Frailty: Aspiration, Choking Risk, Modified Food Texture and Autonomy of Choice'. *Geriatrics (Basel, Switzerland)* 3(4):69. doi:10.3390/geriatrics3040069.
- Collins, Jason T., Amanda Nguyen, and Madhu Badireddy. 2025. 'Anatomy, Abdomen and Pelvis, Small Intestine'. in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Dharjmarajan, T. S., and J. T. Ugalino. 2000. 'The Aging Proces'. *Hospital Physician Geriatric Board Review Manual*. Pennsylvania: Turner White 1–12.

- Diamant, Nicholas E. 2006. 'Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease'. *GI Motility Online*. doi:10.1038/gimo21.
- Drozdowski, Laurie, and Alan B. R. Thomson. 2006. 'Aging and the Intestine'. *World Journal of Gastroenterology* 12(47):7578–84. doi:10.3748/wjg.v12.i47.7578.
- Ferrioli, E., R. B. Oliveira, N. M. Matsuda, F. J. Braga, and R. O. Dantas. 1998. 'Aging, Esophageal Motility, and Gastroesophageal Reflux'. *Journal of the American Geriatrics Society* 46(12):1534–37. doi:10.1111/j.1532-5415.1998.tb01538.x.
- Fish, Elizabeth M., Karlie R. Shumway, and Bracken Burns. 2025. 'Physiology, Small Bowel'. in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Franceschi, Claudio, Paolo Garagnani, Giovanni Vitale, Miriam Capri, and Stefano Salvioli. 2017. 'Inflammaging and "Garb-Aging"'. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 28(3):199–212. doi:10.1016/j.tem.2016.09.005.
- Hsu, Mark, Anthony O. Safadi, and Forshing Lui. 2025. 'Physiology, Stomach'. in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Huang, Hsien-Hao, Tse-Yao Wang, Shan-Fan Yao, Pei-Ying Lin, Julia Chia-Yu Chang, Li-Ning Peng, Liang-Kung Chen, and David Hung-Tsang Yen. 2022. 'Gastric Mobility and Gastrointestinal Hormones in Older Patients with Sarcopenia'. *Nutrients* 14(9):1897. doi:10.3390/nu14091897.
- Jang, Dong-Hyun, Ji-Won Shin, Eunha Shim, Naoko Ohtani, and Ok Hee Jeon. 2024. 'The Connection between Aging, Cellular Senescence and Gut Microbiome Alterations: A Comprehensive Review'. *Aging Cell* 23(10):e14315. doi:10.1111/accel.14315.
- Kim, Hyo-Jung, Joo-Young Lee, Eun-Song Lee, Hyo-Jung Jung, Hyung-Joon Ahn, and Baek-Il Kim. 2019. 'Improvements in Oral Functions of Elderly after Simple Oral Exercise'. *Clinical Interventions in Aging* 14:915–24. doi:10.2147/CIA.S205236.
- Kim, Min-Ji, Jun-Young Hong, Gihyoun Lee, Taehyung Yoon, Se-Hyun Hwang, Hwan-Hee Kim, YoungJin Jung, and Ji-Su Park. 2020. 'Effects of Chewing Exercises on the Occlusal Force and Masseter Muscle Thickness in Community-Dwelling Koreans Aged 65 Years and Older: A Randomised Assessor-Blind Trial'. *Journal of Oral Rehabilitation* 47(9):1103–9. doi:10.1111/joor.13036.
- Kumral, Dennis, and Alvin M. Zfass. 2018. 'Gut Movements: A Review of the Physiology of Gastrointestinal Transit'. *Digestive Diseases and Sciences* 63:2500–2506.
- Leite, Gabriela, Mark Pimentel, Gillian M. Barlow, and Ruchi Mathur. 2022. 'The Small Bowel Microbiome Changes Significantly with Age and Aspects of the Ageing Process'. *Microbial Cell (Graz, Austria)* 9(1):21–23. doi:10.15698/mic2022.01.768.
- Ling, Zongxin, Xia Liu, Yiwen Cheng, Xiumei Yan, and Shaochang Wu. 2022. 'Gut Microbiota and Aging'. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 62(13):3509–34. doi:10.1080/10408398.2020.1867054.
- Madeleine R., Omkar N. Athavale, Xiaokai Wang, Peng Du, Aslan K. Cheng, Zhong-

- ming Liu, and John B. Furness. 2023. 'Functional and Anatomical Gastric Regions and Their Relations to Motility Control - Di Natale - 2023 - Neurogastroenterology & Motility - Wiley Online Library'. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nmo.14560>.
- Malone, Jordan C., and Aravind Thavamani. 2025. 'Physiology, Gastrocolic Reflex'. in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- McDonald, Roger B., and Jessica Coppola. 2008. '21 Food Intake Regulation and Aging'. *Handbook of Nutrition in the Aged* 333.
- Nguyen, Vy Truong Thuy, Negar Taheri, Abhishek Chandra, and Yujiro Hayashi. 2022. 'Aging of Enteric Neuromuscular Systems in Gastrointestinal Tract'. *Neurogastroenterology and Motility* 34(6):e14352. doi:10.1111/nmo.14352.
- Önem, Tuğsel, and E. zuhal Tuğsel. 2012. 'YAŞLANMANIN ÇİĞNEME SİSTEMİNE ETKİLERİ'. *Journal Of Istanbul University Faculty Of Dentistry* 46(2):58–65.
- O'Toole, Paul W., and Ian B. Jeffery. 2015. 'Gut Microbiota and Aging'. *Science (New York, N.Y.)* 350(6265):1214–15. doi:10.1126/science.aac8469.
- Özkayar, N., and S. Arıoğul. 2007. 'Yaşlanma İle Meydana Gelen Fizyolojik Değişiklikler'. *İç Hastalıkları Dergisi* 14(1):18–26.
- Parravicini, Chiara, Davide Lecca, Davide Marangon, Giusy Tindara Coppolino, Simona Daniele, Elisabetta Bonfanti, Marta Fumagalli, Luca Raveglia, Claudia Martini, Elisabetta Gianazza, Maria Letizia Trincavelli, Maria P. Abbraccio, and Ivano Eberini. 2020. 'Development of the First in Vivo GPR17 Ligand through an Iterative Drug Discovery Pipeline: A Novel Disease-Modifying Strategy for Multiple Sclerosis'. *PloS One* 15(4):e0231483. doi:10.1371/journal.pone.0231483.
- Ren, Wei-ying, Ke-fen Wu, Xi Li, Man Luo, Hong-chun Liu, Shun-cai Zhang, and Yu Hu. 2014. 'Age-Related Changes in Small Intestinal Mucosa Epithelium Architecture and Epithelial Tight Junction in Rat Models'. *Aging Clinical and Experimental Research* 26(2):183–91. doi:10.1007/s40520-013-0148-0.
- Rosa, Maria Luiza Garcia, Claudio Tinoco Mesquita, Lucas Zanetti de Albuquerque, Willian Douglas de Souza Silva, Vinicius de Padua Vieira Alves, Roger Freitas Ramirez Jordan, Ricardo Cardoso de Matos, Ana Luisa Guedes de França E. Silva, and Erito Marques de Souza Filho. 2021. 'Recent Trends in Cardiovascular Mortality in Rio de Janeiro State Health Regions and Capital'. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia* 116(4):763–71. doi:10.36660/abc.20190742.
- Suzuki, Takuji, Kai Aoki, Kotomi Shimokobe, Shoko Omiya, Chiharu Funayama, Takumi Takahashi, and Minoru Kato. 2022. 'Age-Related Morphological and Functional Changes in the Small Intestine of Senescence-Accelerated Mouse'. *Experimental Gerontology* 163:111795. doi:10.1016/j.exger.2022.111795.
- Thevaranjan, Netusha, Alicja Puchta, Christian Schulz, Avee Naidoo, J. C. Szamosi, Chris P. Verschoor, Dessi Loukov, Louis P. Schenck, Jennifer Jury, Kevin P. Foley, Jonathan D. Schertzer, Maggie J. Larché, Donald J. Davidson, Elena F. Verdú, Michael G. Surette, and Dawn M. E. Bowdish. 2017. 'Age-Associated Mic-

robial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction'. *Cell Host & Microbe* 21(4):455-466.e4. doi:10.1016/j.chom.2017.03.002.

Volk, Neil, and Brian Lacy. 2017. 'Anatomy and Physiology of the Small Bowel'. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 27(1):1-13. doi:10.1016/j.giec.2016.08.001.

Wiskur, Brandt, and Beverley Greenwood-Van Meerveld. 2010. 'The Aging Colon: The Role of Enteric Neurodegeneration in Constipation'. *Current Gastroenterology Reports* 12(6):507-12. doi:10.1007/s11894-010-0139-7.

Young K., Shim, Kim N, Park Yh, Lee Jc, Sung J, Choi Yj, Yoon H, Shin Cm, Park Ys, and Lee Dh. 2017. 'Effects of Age on Esophageal Motility: Use of High-Resolution Esophageal Impedance Manometry'. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 23(3). doi:10.5056/jnm23031.