

JOURNAL OF NATURAL LIFE MEDICINE

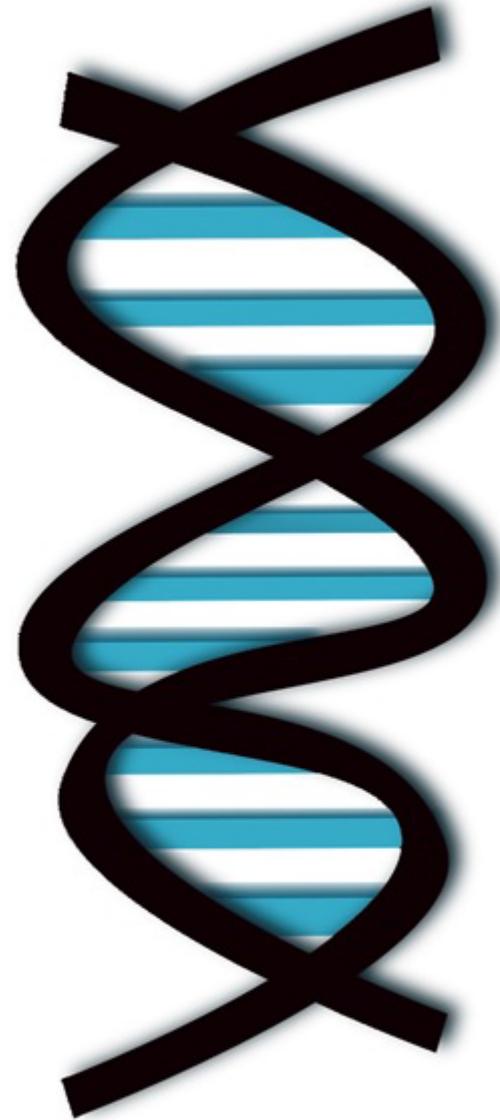
31.12.2025

e-ISSN: 2757- 7880

ARALIK-DECEMBER

CİLT/VOLUME : 7

SAYI/ISSUE : 2



JOURNAL OF NATURAL LIFE MEDICINE

DOĞAL YAŞAM TIBBİ DERGİSİ

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jnml>



DergiPark
AKADEMİK



Editör

Prof. Dr. Yıldırım Kayacan

Doç.Dr. Hayrullah Yazar

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yaşar
Doğu Spor Bilimleri Fakültesi, Samsun,
Türkiye

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyokimya A.D. Sakarya, Türkiye

drhyazar@hotmail.com

kayacan@gmail.com

Editör Kurulu

- Associate Professor. Hayrullah Yazar, Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry Sakarya, TÜRKİYE (drh.yazar@gmail.com)
- Prof. Mustafa Ayyıldız Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Samsun, TÜRKİYE
- Prof. Sedat Yıldız Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Malatya, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Mehtap Ünlü Söğüt Ondokuz Mayıs University, Faculty of Health Sciences / Nutrition And Dietetics, Samsun, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Yıldırım Kayacan Ondokuz Mayıs University, Yaşar Dogu Faculty of Sports Sciences, Samsun, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Hayrullah Yazar Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Sakarya, TÜRKİYE
- Prof. Stefano Guandalini Pediatrics-Gastroenterology, University of Chicago, UNITED STATES
- Assoc. Prof. Mehmet Işık Necmettin Erbakan University, Meram School of Medicine, Surgical Medical Sciences, Konya TÜRKİYE
- Assist. Prof. Hosam E. E. Gasmalla Warwick Medical School, University of Warwick Coventry, Clinical Anatomy, UNITED KINGDOM
- Dr. Mohammad Hassan Mohamud Zamzam University of Science and Technology, Faculty of Medicine, Mogadishu, SOMALIA
- Assoc. Prof. Tuba Özgöçer Harran University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Şanlıurfa, TÜRKİYE

- Prof. Turan Yıldız İnönü University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Malatya, TÜRKİYE
- Prof. Yusuf Yürümez Sakarya University Faculty of Medicine Emergency Clinic, Sakarya, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Çağlayan Geredeli Medical Park Hospital Medical Oncology Clinic, İstanbul, TÜRKİYE
- Prof. Zekeriya İlçe Umraniye Training and Research Hospital Pediatric Surgery Clinic, İstanbul, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Bahri Elmas Sakarya University Faculty of Medicine Department of Pediatrics, Sakarya, TÜRKİYE
- Prof. Ertuğrul Güçlü Sakarya University Faculty of Medicine Infection Clinic, Sakarya, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Necattin Fırat Sakarya University Faculty of Medicine General Surgery Clinic, Sakarya, TÜRKİYE
- Prof. Oğuz Karabay Sakarya University Faculty of Medicine Infection Clinic, Sakarya, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. İsa Yuvacı Sakarya University Faculty of Medicine Ophthalmology Clinic, Sakarya, TÜRKİYE
- Assoc. Prof. Hilal Uslu Yuvacı Sakarya University Faculty of Medicine Gynecology and Obstetrics Clinic, Sakarya, TÜRKİYE
- Prof. Leonid Godlevsky Odesa National Medical University, Department of Biophysics, Informatics, and Medical Devices, UKRAINA
- Dr. Halil İbrahim Kurt Auburn University, The Department of Mathematics and Statistics, Auburn, Alabama, UNITED STATES
- Assoc. Prof. Yonca Betil Kabak, Department of Pathology Faculty of Veterinary Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, TÜRKİYE
- Dr. Tuğçe Doğan Department of Dermatology, Hattingen, GERMANY
- Dr. Es Salaam, Department of Neurosurgery, Nicephorus Boniface Rutabasibwa, TANZANIA
- Dr. Refik Çabuk, Department of Coaching Education, Bayburt University, TÜRKİYE
- Prof. Dr. Murat Kabak, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Basic Sciences of Veterinary Medicine, Department of Anatomy, Ondokuz Mayıs University, TÜRKİYE

- Assoc Prof Sokol Duro, Faculty of Veterinary Medicine, Agricultural University of Tirana, Tirana, ALBANIA (durosokol@ubt.edu.al)
- Assoc Prof Olga Bevz, Bila Tserkva National Agricultural University, Faculty of Veterinary Medicine Department of Anatomy and Histology, UKRAINE (olga-bevz@ukr.net)
- Assist Prof Nedzad Hadziomerovic, Department of Basic Sciences of Veterinary Medicine, University of Sarajevo-Veterinary Faculty, Sarajevo, BOSNIA and HERZEGOVINA (nedzad.hadziomerovic@vfs.unsa.ba)
- Ph.D. Lecturer, Dr. Chatkamon Singhnoy, Faculty of Sport Sciences, Burapha University, Chonburi, THAILAND (chatkamon@gmail.com)
- Prof.Dr.Şehabettin Selek, Bezmi Alem University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry İstanbul, TÜRKİYE (sahselek@gmail.com)
- Dr. Refik Çabuk, Ondokuz Mayıs University Yaşar Doğu Faculty of Sports Sciences, Samsun, Türkiye

İÇİNDEKİLER

1. Concomitant Papillary Fibroelastoma and Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis of the Tricuspid Valve in a Patient with Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Case Report..... 45-48
2. Elit Futbolcularda Masajın Toparlanma Sürecindeki Rolü: Fizyolojik, Psikolojik ve Zamanlama Boyutlarıyla Anlatımsal Derleme..... 49-64
3. New Treatment Approaches and Biomarkers in Severe Asthma: An Updated Review.....65-80
4. Psychological Distress Level of Cigarette User Students at Samsun University.....81-92
5. Yapay Zekâ Destekli Bilgi Paylaşımı ve ESG Odaklı İnsan Kaynakları Stratejilerinin Çalışan Refahı ve Performansı Üzerindeki Etkisi: Sürdürülebilir Örgütsel Değer Yaratımı İçin Bütüncül Bir Model Önerisi.....93-104



Concomitant Papillary Fibroelastoma and Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis of the Tricuspid Valve in a Patient with Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Case Report

Received: 12/08/2025

Published: 31/12/2025

Doi: 10.71051/jnlm.1762372

Mehmet Işık^{1*}, Fatmanur Tutsoy¹, Serkan Yıldırım¹, Yalçın Günerhan¹, Niyazi Görmüş¹

*Sorumlu Yazar: drmisik@hotmail.com

¹Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University, Konya, Türkiye.

ABSTRACT

Primary cardiac tumors are rare and usually benign. Among these, papillary fibroelastoma is one of the most frequently encountered types. Although often asymptomatic, papillary fibroelastoma can lead some serious embolic complications. This case report presents a 42-year-old male patient diagnosed with antiphospholipid antibody syndrome, who developed nonbacterial thrombotic endocarditis on a tricuspid valve papillary fibroelastoma. Histopathologically findings supported a diagnosis of papillary fibroelastoma with coexisting nonbacterial thrombotic endocarditis, This case highlights the association between papillary fibroelastoma and nonbacterial thrombotic endocarditis in the context of antiphospholipid antibody syndrome, emphasizing the importance of clinical vigilance regarding cardiac involvement in rheumatologic diseases and the embolic potential of valvular masses.

Keywords

Papillary fibroelastoma, nonbacterial thrombotic endocarditis, antiphospholipid antibody syndrome, tricuspid valve replacement, cardiac tumor

ÖZET

Primer kalp tümörleri nadirdir ve genellikle iyi huyludur. Bunlar arasında papiller fibroelastoma en sık karşılaşılan tiplerden biridir. Genellikle asemptomatik olmasına rağmen, papiller fibroelastoma bazı ciddi embolik komplikasyonlara yol açabilir. Bu vaka raporunda, triküspit kapak papiller fibroelastomasında bakteriyel olmayan trombotik endokardit gelişen, antifosfolipid antikor sendromu tanısı konmuş 42 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır. Histopatolojik bulgular, eşlik eden bakteriyel olmayan trombotik endokardit ile birlikte papiller fibroelastoma tanısını desteklemiştir. Bu vaka, antifosfolipid antikor sendromu bağlamında papiller fibroelastoma ile bakteriyel olmayan trombotik endokardit arasındaki ilişkiyi vurgulayarak, romatolojik hastalıklarda kalp tutulumu ve kapak kitlelerinin embolik potansiyeli konusunda klinik uyanıklığın önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler

Papiller fibroelastom, nonbakteriyel trombotik endokardit, antifosfolipid antibody sendrom, triküspit kapak replasmanı, kalp tümörü.

Introduction

Primary cardiac tumors are extremely rare and are mostly benign. The most common types are myxomas and papillary fibroelastomas (PFE) (Devanabanda AR and Lee LS, 2023). PFE can develop on any endocardial surface. The distribution is most frequently on the aortic valve (44%), followed by the mitral (35%), tricuspid (15%), and pulmonary valves (8%) (Ramesh M Gowda and friends, 2003). Although the exact etiology remains unclear, it is generally associated with endothelial injury and is more commonly observed on valvular endothelial surfaces (Gowda RM and friends, 2003).

PFE is often asymptomatic but may cause complications such as vascular embolism, stroke, heart failure, or cardiac arrest (Devanabanda AR and Lee LS, 2023). On echocardiographically, papillary fibroelastomas can be similar findings seen in vegetations, endocarditis, thrombus, Libman–Sacks endocarditis (a form of non-bacterial thrombotic endocarditis - NBTE), or Lambi's endocarditis (Reda Bzikha and friends, 2021).

NBTE occurs as a result of endothelial injury followed by the deposition of sterile fibrin and platelet material, forming sterile vegetations (aseptic thrombus). It develops secondary to hypercoagulability and endothelial damage (Şimşek-Yavuz S and friends, 2019). NBTE can be seen in valvular heart diseases associated with hypercoagulable states such as systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, and antiphospholipid antibody syndrome (APS), elderly patients, uremia, other chronic conditions, and after intracardiac catheter insertion (Şimşek-Yavuz S and friends, 2019).

In this case report, we present a patient with APS, which has NBTE on the tricuspid valve in the background of papillary fibroelastoma and underwent surgical treatment with tricuspid valve replacement.

Case Presentation

A 42-year-old male presented with dyspnea. He had been complaining of shortness of breath on exertion for

approximately 1 month. His medical history included known immune thrombocytopenic purpura and hypertension. There was no history of substance use. Physical examination was normal. Transthoracic echocardiographically revealed a 3x10 mm mobile lesion adherent to the tricuspid valve, protruding into the right atrium (differential: vegetation vs. myxoma), eccentric grade 2 tricuspid regurgitation (TR), and a pulmonary artery pressure of 39 mmHg. Transesophageal echocardiographically confirmed the findings: ejection fraction 50–55%, a thrombus-like mass measuring 2.6x1.9 cm on the lateral leaflet of the tricuspid valve, and mild TR. Blood cultures were negative for infective endocarditis.

Following a multidisciplinary discussion with the cardiology and cardiovascular surgery team, surgical intervention was planned. Preoperative coronary angiography was normal. Laboratory findings revealed a platelet count of $95 \times 10^3/\mu\text{L}$, positive ANA and dsDNA, with other parameters within normal limits. Hematology consultation recommended proceeding with surgery while maintaining platelet count above $80 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Median sternotomy and right atriotomy were performed. Vegetations were observed on the anterior and posterior leaflets of the tricuspid valve (Figure 1). The damaged leaflets were resected, and the vegetations were removed (Figure 2). A 33 mm Pericarbon bioprosthetic tricuspid valve was implanted. The patient was extubated 7 hours postoperatively and transferred to the inpatient service on postoperative day 3. He was discharged on postoperative day 7 with medical treatment consisting of apixaban 5 mg twice daily and furosemide once daily.

Histopathologically examination of intraoperative specimens revealed fibrinous material consistent with vegetations, lined by a single-layered flattened epithelium, with scattered papillary-like structures and myxoid changes. These areas showed focal S100 positivity, while calretinin and CD34 were negative, ruling out a diagnosis of myxoma. In light of these findings, the diagnosis was consistent with papillary fibroelastoma and non-bacterial thrombotic endocarditis.

Postoperative researches for thrombotic vegetation and thrombocytopenia revealed positive anticardiolipin IgG and IgM, ANA positivity, confirming the diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome (APS).

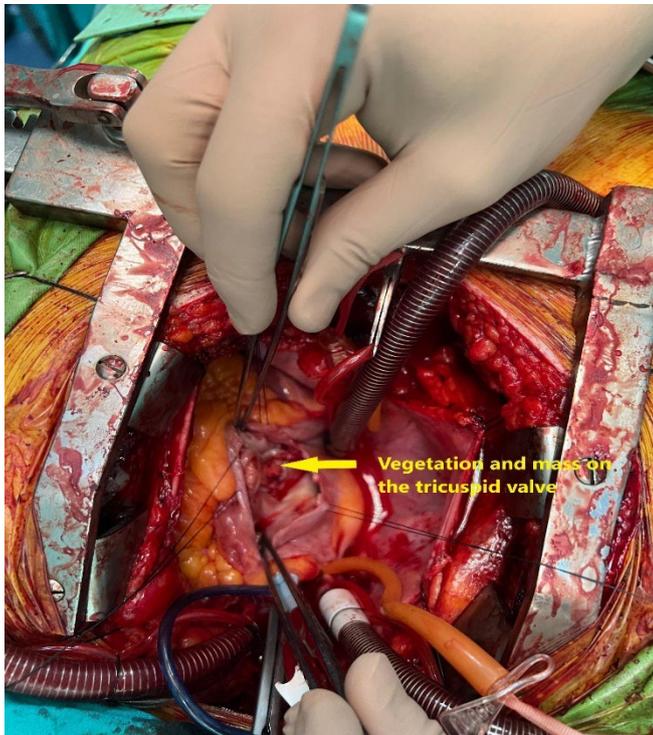


Fig 1: Intraoperative image of the tricuspid valve mass

Discussion

Histopathologically, PFE is characterized by papillary fronds composed of acellular matrix lined by a single layer of endothelial cells. Echocardiographically, it appears as a pedunculated, mobile, speckled mass, ranging from 2–40 mm in size (Devanabanda AR and Lee LS, 2023). The most common symptoms are dyspnea (37.5%), TIA (37.5%), angina (12.5%, especially in aortic valve involvement due to prolapse over coronary ostium), and syncope (12.5%) (Devanabanda AR and Lee LS, 2023).

Clinical presentation of PFE varies depending on tumor size, mobility, and degree of obstruction it causes on the mitral or tricuspid valves (Gowda RM and friends, 2003). PFE can rarely present in association with conditions like APS, thyroid dysfunction, and thrombocytopenia (Devanabanda AR and Lee LS, 2023– Işık M and friends, 2024).

NBTE is more frequently associated with APS. Thrombocytopenia is observed in 20–40% of patients with

APS, usually mild-to-moderate in severity (70,000–120,000/mm³) (Şimşek-Yavuz S and friends, 2019). In one study, NBTE was associated with malignancy in 40.5% of cases, SLE in 33.3%, and APS in 35.7%. Stroke was the most common initial presentation (59.5%) (Zmaili MA and friends, 2021). However, the association of NBTE and PFE has been reported to be rare (Gaetano Thiene and Cristina Basso, 2006).

Treatment is primarily surgical resection; however, antiplatelet and anticoagulant therapy is essential regardless of whether surgery is performed (Zoltowska DM and friends, 2021).



Fig 2: Image of the excised mass

Valvular lesions such as PFE may act as foreign bodies and serve as sources of thromboembolism. It is important to remember that PFE can be associated with rheumatologic diseases. As in our case, in the presence of NBTE and mild-to-moderate thrombocytopenia, APS should be considered in the differential diagnosis. Early diagnosis and treatment are crucial to prevent potentially severe complications.

Conflict of Interest

There is no conflict of interest.

Financial Support

No financial support was received.

References

Devanabanda AR, Lee LS. Papillary Fibroelastoma. 2023 Apr 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 31751019.

Gaetano Thiene, Cristina Basso. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves, *Cardiovascular Pathology*, 2006;15(5);256-263.

Gowda RM, Khan IA, Nair CK, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. *Am Heart J*. 2003 Sep;146(3):404-10. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00249-7. PMID: 12947356.

Işık M, Fındık S, Tatar S, Kara Ş, Görmüş N. Could papillary fibroelastoma in the tricuspid valve cause trombocytopenia? *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2024 Sep 20;33(1):117-120. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2024.25719.

Ramesh M Gowda, Ijaz A Khan, Chandra K Nair, Nirav J Mehta, Balendu C Vasavada, Terrence J Sacchi, Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases, *American Heart Journal*, Volume 146, Issue 3, 2003, Pages 404-410, ISSN 0002-8703,

Reda Bzikha, Amin Serradj, Sébastien Queron, Papillary fibroelastoma of aortic valve mimicking an infective endocarditis, *Cirurgía Cardiovascular*, Volume 28, Issue 5, 2021, Pages 300-303,

Şimşek-Yavuz S, Akar AR, Aydoğdu S, et al. [Diagnosis, treatment and prevention of infective endocarditis: Turkish consensus report]. *Klimik Derg*. 2019; 32 (Suppl. 1): 2-116. Turkish.

Zmaili MA, Alzubi JM, Kocyigit D, Bansal A, Samra GS, Grimm R, Griffin BP, Xu B. A Contemporary 20-Year Cleveland Clinic Experience of Nonbacterial Trombotic Endocarditis: Etiology, Echocardiographic Imaging, Management, and Outcomes. *Am J Med*. 2021 Mar;134(3):361-369.

Zoltowska DM, Sadic E, Becoats K, Ghetiya S, Ali AA, Sattiraju S, Missov E. Cardiac papillary fibroelastoma. *J Geriatr Cardiol*. 2021 May 28;18(5):346-351. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.05.009.



Elit Futbolcularda Masajın Toparlanma Sürecindeki Rolü: Fizyolojik, Psikolojik ve Zamanlama Boyutlarıyla Anlatımsal Derleme

Geliş tarihi: 20/08/2025 Kabul Tarihi: 20/11/2025 Yayımlanma tarihi: 31/12/2025 DOI: 10.71051/jnlm.1769545

Remzi Satıroğlu¹, Refik Çabuk^{2,3*}

*Sorumlu Yazar: refik.cabuk@omu.edu.tr

1- Bağımsız Araştırmacı, Atlanta, Georgia, ABD

2- Antrenörlük Eğitimi Bölümü, Yaşar Doğu Spor Bilimleri Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Türkiye

3- Sağlık ve Yaşam Bilimleri Fakültesi, Hamad Bin Khalifa Üniversitesi, Doha, Katar

ÖZET

Elit futbolcular için performansın sürdürülebilirliği, yoğun antrenman yüklerinin etkin biçimde yönetilmesi ve bireyselleştirilmiş toparlanma stratejilerinin uygulanmasıyla doğrudan ilişkilidir. Futbolun yüksek şiddetli doğası, yüksek seviyede nöromüsküler ve metabolik stres yaratırken, yoğun maç takvimleri, tam fizyolojik toparlanma için gereken süreyi önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Masaj terapisi, fizyolojik toparlanmayı hızlandırma ve algılanan yorgunluğu azaltma potansiyeli nedeniyle yaygın olarak kullanılan toparlanma stratejilerinden biridir. Masaj, yumuşak dokulara ritmik basınç ve hareket uygulamasıyla gerçekleştirilen bir yöntem olup uygulanan tekniğe bağlı olarak fizyolojik, nöromüsküler ve psikolojik etkiler sunmaktadır. Güncel bulgulara göre, profesyonel futbol kulüplerinin yaklaşık %78'i masajı düzenli bir toparlanma stratejisi olarak kullanmaktadır. Ancak, masajın doğrudan fiziksel performans testleri ile bazı fizyolojik belirteçler üzerindeki etkilerine dair bulgular sınırlı ve tutarsızdır. Örneğin, bazı çalışmalarda masajın performans testlerinde etkisinin olmadığı görülürken, bazı çalışmalarda laktat temizliği ve kas hasarı belirteçlerinin normalleşmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, masajın inflamatuvar yanıtları düzenleyebileceği ve hücrel stresini azaltabileceği yönünde bulgular da mevcuttur. Masajın

en tutarlı ve belirgin etkileri ise psikolojik ve algısal düzeydedir. Sporcular tarafından rahatlatıcı ve keyif verici bir uygulama olarak algılanan masaj, algılanan kas ağrısını ve yorgunluğu azaltmada etkili bulunmuştur. Sporcuların kendilerini toparlanmış hissetmelerinin, antrenmana daha güvenle katılmalarını sağladığı ve motivasyonu artırarak dolaylı yoldan performansa katkı sunduğu öne sürülmektedir. Ancak bu etkiler, uygulama yöntemi ve zamanlamasına göre değişkenlik gösterebilmektedir. Dolayısıyla, bu derlemenin amacı; futbol gibi yüksek yoğunluklu ve aralıklı spor dallarında masaj uygulamalarının toparlanma sürecindeki yerini; fizyolojik, psikolojik ve algısal boyutlarıyla kapsamlı bir şekilde değerlendirmek, mevcut bilimsel kanıtlarla masajın etkinliğine dair güncel bir çerçeveye sunmak ve mikro döngüler bakımından masajın zamanlamasına ilişkin öneriler geliştirmektir.

Anahtar Kelimeler

Futbol, kas yorgunluğu, maç performansı, maç sonrası toparlanma, toparlanma zamanlaması.



The Role of Massage in the Recovery Process of Elite Football Players: A Narrative Review from Physiological, Psychological, and Timing Aspects

ABSTRACT

For elite football players, the sustainability of performance is directly related to the effective management of high training loads and the implementation of individualized recovery strategies. The high-intensity nature of football creates considerable neuromuscular and metabolic stress, while congested match schedules significantly limit the time required for full physiological recovery. Massage therapy is one of the most commonly used recovery strategies due to its potential to accelerate physiological recovery and reduce perceived fatigue. Massage is a method performed through the rhythmic application of pressure and movement to soft tissues and, depending on the technique applied, can provide physiological, neuromuscular, and psychological effects. According to current findings, approximately 78% of professional football clubs regularly use massage as a recovery strategy. However, the evidence regarding the direct effects of massage on physical performance tests and certain physiological markers is limited and inconsistent. For instance, some studies have shown no effect on performance tests, while others have demonstrated its effectiveness in lactate clearance and the normalization of muscle damage markers. In addition, there are findings suggesting that massage may regulate inflammatory responses and reduce cellular stress. The most consistent and pronounced effects of massage, however, are at the psychological and perceptual levels. Perceived by athletes as a relaxing and enjoyable practice, massage has been found

effective in reducing perceived muscle soreness and fatigue. Athletes' feeling of being recovered enables them to participate in training with greater confidence and, by enhancing motivation, is suggested to indirectly contribute to performance. Nevertheless, these effects may vary depending on the method and timing of application. Therefore, the aim of this review is to comprehensively evaluate the role of massage applications in the recovery process of high-intensity and intermittent sports such as football from physiological, psychological, and perceptual perspectives, to provide an up-to-date framework on the effectiveness of massage based on current scientific evidence, and to develop recommendations regarding the timing of massage within microcycles.

Keywords

Football, muscle fatigue, match performance, post-match recovery, timing of recovery

GİRİŞ

Elit düzeyde sporcuları uluslararası rekabet ortamına hazırlamak, yalnızca fiziksel yetenekle sınırlı olmayan, çok yönlü bir süreci gerektirir. En üst seviyede yarışmaya hazırlanan sporcular, yoğun antrenman döngüleriyle karşı karşıya kalır ve bu süreç hem fizyolojik hem de psikolojik açıdan önemli bir yük oluşturur. Bu nedenle, sporcularda üst düzey performansın sürdürülebilirliği, yalnızca antrenman yoğunluğuna değil, aynı zamanda modern tesisler, bilim temelli antrenman yaklaşımları ve bireyselleştirilmiş destek sistemlerine de bağlıdır. Bu sistemlerin temel unsurlarından biri, egzersiz yükünün hassas biçimde yönetilmesidir; çünkü bu yük, sporcuların adaptasyon kapasitesi, performans düzeyi ve sakatlık riski ile doğrudan ilişkilidir (Oliva-Lozano & Ardigò, 2024). Ayrıca, sporcularda yorgunluk yalnızca fiziksel değil; zihinsel stres faktörleriyle birlikte değerlendirildiğinde, toparlanma süreçlerinin bütüncül bir yaklaşımla ele alınması gerektiği görülmektedir. Bu yaklaşım, özellikle fiziksel taleplerin ve toparlanma ihtiyacının yoğun olduğu futbol gibi sporlarda daha da kritik hâle gelir. Futbol, sürekli sprint, ani yavaşlama ve tekrarlayan yüksek efor gerektiren, nöromüsküler ve metabolik baskı oluşturan yüksek yoğunluklu, aralıklı bir spordur (Brownstein vd., 2017; Oliva-Lozano vd., 2021; Torres-Ronda vd., 2022). Ulusal ve uluslararası maç takvimlerinin giderek yoğunlaşmasıyla birlikte, tam fizyolojik toparlanma için fırsatlar sınırlanmaktadır (Noor vd., 2021). Söz konusu süre kısıtlılığı, özellikle sıkışık maç takviminde üst düzey performansın sürdürülebilirliği açısından kritik bir engel oluşturmaktadır (Nédélec vd., 2012; Noor vd., 2021). Bu bağlamda, kanıta dayalı ve bireyselleştirilmiş toparlanma stratejilerinin uygulanması, yalnızca avantaj sağlamakla kalmaz; yüksek düzeyde performansın sürdürülmesi ve sezon boyunca yetersiz adaptasyon ya da sakatlık riskinin azaltılması açısından hayati öneme sahiptir (Halson, 2014; Nédélec vd., 2012; Noor vd., 2021; Kellmann vd., 2018).

Elit futbolda periyotlama kavramı, oyuncu performansının rekabet sezonu boyunca sistematik olarak yönetilmesi için

temel çerçeveyi oluşturmaktadır (Malone vd., 2015). Kavramsal olarak, dört yıllık döngülerin en üstte yer aldığı hiyerarşik bir yapı olarak düşünüldüğünde; bu yapının tabanını genellikle bir hafta süren ve maçtan sonraki gün başlayıp bir sonraki maça kadar devam eden mikro döngüler (mikrosikluslar) oluşturmaktadır (Issurin, 2010; Bompá & Haff, 2009; Malone vd., 2015). Bu mikrosikluslar, teknik-taktik gelişim, fiziksel kondisyon ve planlı toparlanma evreleriyle stratejik olarak kurgulanmış farklı yoğunluklardaki antrenmanları entegre eder (Turner, 2011; Kellmann vd., 2018). Bu kurguda toparlanma, çevresel bir unsur değil; performans optimizasyonunun temel bir bileşenidir (Querido vd., 2022). Sporcular toparlanmayı geliştirmek amacıyla çok boyutlu yöntemler kullanır. Bu yöntemler arasında masaj terapisi, fizyolojik toparlanmayı hızlandırma ve algılanan yorgunluğu azaltma potansiyeli nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Dupuy vd., 2018; Nédélec vd., 2013; Poppendieck vd., 2016). Dikkat çekici şekilde, mikro döngü içerisinde masajın uygulanma zamanlaması kritik öneme sahiptir. Antrenörler ve spor bilimciler antrenman zamanlamasının her yönünü hassaslaştırmaya çalışırken, masaj uygulamasına yönelik uygun zaman aralıklarının belirlenmesi, toparlanma sürecini hızlandırma ve performansı artırmada önemli katkılar sağlayabilir (Nédélec vd., 2013). Bu nedenle, bu derlemenin üç temel amacı vardır: (i) futbol gibi yüksek yoğunluklu, aralıklı sporlarda masajın toparlanma sürecindeki yerini fizyolojik, psikolojik ve algısal boyutlarıyla değerlendirmek, (ii) mevcut bilimsel kanıtları toparlayarak masaj uygulamalarının etkinliğini ortaya koymak ve (iii) mikro döngülerde masajın zamanlamasına ilişkin pratik öneriler sunmaktır.

Masaj Türleri ve Olası Fizyolojik Etki Mekanizmaları

Masaj, genel anlamda ritmik baskı ve sürtünme yoluyla yumuşak dokuların mekanik olarak manipüle edilmesi olarak tanımlanır ve elit sporcularda toparlanma yöntemi olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır (Nédélec vd., 2012, 2013;

Poppendieck vd., 2016). Farklı uygulama teknikleri, masajın fizyolojik, nöromusküler ve psikolojik etkilerini çeşitlendirmekte; uygulanma biçimine, baskı derinliğine ve hedef dokulara bağlı olarak farklı amaçlara hizmet etmektedir (Poppendieck vd., 2016; Dupuy vd., 2018). Efloraj masaj tekniği, kasın uzunluğu boyunca distalden proksimale doğru, yüzeysel ve ritmik bir şekilde uygulanır (Moraska, 2007). Bu teknik, venöz ve lenfatik dolaşımı artırmayı, kasları egzersize hazırlamayı ve gevşeme sağlamayı amaçlar (Moraska, 2007; Arroyo-Morales vd., 2012). Petrisaj masaj tekniği, daha derin doku manipülasyonlarını içerir ve sporcunun konfor düzeyine göre uyarlanır (Hemmings vd., 2000). Kas içi kan akışını artırmak, kas gerginliğini azaltmak ve metabolik atıkların uzaklaştırılmasına yardımcı olmak temel hedefleridir (Moraska, 2005). Friksiyon masaj tekniği, hedef dokunun altındaki yapıları mobilize edebilmek için enine yönde derin baskı uygulanmasını içerir (Moraska, 2005). Bu teknik, adezyonları azaltmak, yara dokusunu yumuşatmak ve lokal ağrıyı hafifletmek amacıyla tercih edilir (Benjamin & Lamp, 2005). Tapotement masaj (vurmalı masaj) tekniği, kaslara ritmik tokatlama veya kesme benzeri hareketlerle uygulanır. Kas uyarımı, dolaşımın hızlandırılması ve sinir sisteminin canlandırılması gibi etkileri nedeniyle özellikle aktivasyon amaçlı kullanılır (Weerapong vd., 2005). Vibrasyon tekniği, kaslara hızlı ve küçük titreşimler uygulanmasını içerir. Bu uygulama, gevşeme sağlamak, sinirsel aktiviteyi düzenlemek ve dolaşımı artırmak için tercih edilmektedir (Weerapong vd., 2005; Luo vd., 2005). Kendi kendine kas ve doku gevşetme teknikleri, köpük rulo, çubuk veya top gibi ekipmanlar kullanılarak sporcunun kendi vücut ağırlığıyla kas ve fasya üzerine baskı uygulaması yoluyla gerçekleştirilir (Cheatham vd., 2015; Schroeder & Best, 2015). Bu teknikler, fasya gerginliğini azaltmak, hareket açıklığını artırmak ve kas ağrılarını hafifletmek amacıyla kullanılır (Schroeder & Best, 2015). Perküsif terapi, el tipi masaj tabancalarıyla yapılan, kaslara kısa ve hızlı darbelerle titreşimli basınç uygulanmasını içeren bir yöntemdir (Konrad vd., 2020; Sams vd., 2023). Kan akışını artırmak, kas sertliğini azaltmak ve algılanan yorgunluğu hafifletmek için uygulanır (Konrad vd., 2020; Sams vd., 2023). Her ne kadar bu yöntem

günümüzde yaygın olarak kullanılsa da perküsif masajın etkileri yakın döneme kadar sınırlı sayıda çalışmada ele alınmıştır (Konrad vd., 2020; Sams vd., 2023). Bu teknikler, çeşitli biyomekanik, fizyolojik, nörolojik ve psikolojik yanıtları tetiklemek amacıyla uygulanmaktadır (Şekil 1). Söz konusu mekanizmalar bütüncül olarak ele alındığında, yorgunluğun azaltılmasına ve egzersiz sonrası toparlanmanın hızlandırılmasına katkı sağlayarak masajı, yoğun fiziksel efor sonrasında uygulanan kapsamlı toparlanma protokollerinde değerli bir destek stratejisi haline getirmektedir (Weerapong vd., 2005).



Şekil 1. Masajın olası mekanizmalarına ilişkin teorik model. Azalmayı “↓” ve artışı “↑” işareti ifade etmektedir (Weerapong vd., 2005’ten uyarlanmıştır).

Elit Futbolda Masaj Uygulama Yaygınlığı

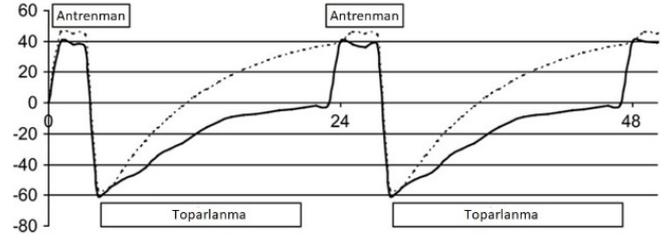
Spor bilimi araştırmaları ile bu bilgilerin profesyonel ortamlarda uygulamaya geçirilmesi arasındaki devam eden boşluk, elit futboldaki toparlanma uygulamalarının daha iyi anlaşılması yönünde çabaları zorunlu kılmaktadır (Bishop, 2012). Bu soruna çözüm bulmak amacıyla, profesyonel takımlar tarafından uygulanan toparlanma stratejilerini incelemek için bir anket çalışması gerçekleştirilmiştir (Nédélec vd., 2013). 32 kulüpten alınan yanıtlar; %97’sinin beslenme ve hidrasyona, %95’inin ise uykuya temel bir toparlanma stratejisi olarak öncelik verdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca kulüplerin %88’i soğuk suya daldırma uygulamalarını kullanmakta, bunu sırasıyla aktif toparlanma (%81), masaj (%78), esneme (%50), kompresyon giysileri (%22) ve elektriksel kas uyarımı (%13) takip etmektedir

(Nédélec vd., 2013). Bu bulgular, kanıta dayalı stratejilerin yaygın şekilde benimsendiğini ve henüz tam olarak yerleşmemiş ya da yeni gelişmekte olan yöntemlerin kullanımında farklılıklar olduğunu göstermektedir.

Masaj uygulamasının kullanımına yönelik yapılan anketlerde, elit futbolcular eğitimli bir terapist tarafından uygulanan klasik masajı toparlanma rutinlerinin temel bir bileşeni olarak değerlendirmiştir. Birçok üst düzey sporcu, antrenman veya maç sonrası protokollerine düzenli olarak masajı dâhil etmektedir (Altarriba-Bartes vd., 2020). 13 farklı ülkeden 80 elit futbol uzmanıyla yapılan küresel bir ankette, temel toparlanma hedeflerinin kas hasarı ve yorgunluğu azaltmak, sakatlık riskini en aza indirmek ve performansı artırmak olduğu belirlenmiştir (Field vd., 2021). Özellikle, uyku destekleri, karbonhidrat ve protein takviyesi ile planlı toparlanma protokollerinin kullanımı, bu yöntemlerin etkili olduğu yönündeki algılarla yakından ilişkilendirilmiştir (Field vd., 2021).

Futbolcularda Masajın Toparlanma Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

Yoğun bir antrenman sonrası vücudun homeostaz durumuna geri döndürülmesi, sporcunun sağlığı ve performansı açısından hayati öneme sahiptir. Bu nedenle, toparlanma büyük önem taşır ve etkili bir toparlanma stratejisi birkaç temel fayda sağlayabilir (Şekil 2). Bu faydalar; i) antrenman veya müsabaka kaynaklı stresin azaltılması, ii) ek antrenman yüklemelerini mümkün kılacak şekilde toparlanma süresinin hızlandırılması, iii) yoğun maç fikstürleri dönemlerinde toparlanma verimliliğinin artırılması ve iv) fizyolojik adaptasyonun iyileştirilmesini içermektedir (Kellmann vd., 2018; Nédélec vd., 2013; Halson, 2014). Temelde, optimal bir toparlanma stratejisinin amacı, egzersize bağlı stresin ardından homeostazın hızlı bir şekilde geri kazanılmasını sağlamaktır (Şekil 2). Bu süreci ideal olarak, pozitif bir adaptif yanıtla karakterize edilen bir süperkompansasyon evresi izler (Issurin, 2010; Bompa & Haff, 2009).



Şekil 2. Elit veya rekreasyonel bir sporcunun antrenman kapasitesinin toparlanmasına ilişkin varsayımsal bir gösterim (düz çizgi) ile toparlanmayı yeterince destekleyebilen ve artan antrenman yükü sayesinde daha yüksek bir performans düzeyine ulaşabilen bir sporcunun toparlanması (kesik çizgi). Yatay çizginin "0" noktası, bireyin başlangıç antrenman kapasitesini temsil etmektedir (Bishop vd., 2008'den uyarlanmıştır).

Futbolda toparlanma ve yorgunluk, yaş ve antrenman düzeyi gibi içsel faktörlerin yanı sıra maçın önemi, çevresel koşullar ve rakibin seviyesi gibi dışsal unsurlardan da etkilenmektedir (Oliva-Lozano & Ardigò, 2024). Nitekim, araştırmalar, maç sonrası toparlanmada bireyler arasında büyük farklılıklar olduğunu göstermektedir (Draganidis vd., 2015; Fransson vd., 2018). Örneğin, maç sonrasında futbolcular arasında diz fleksör kas kuvvetinde %0–40 oranında düşüşler rapor edilmiştir (Fransson vd., 2018). Draganidis ve arkadaşları (2015), maç sırasında daha fazla sprint atan ve hızlanan oyuncuların nöromüsküler fonksiyonlarında daha büyük düşüşler yaşadığını bildirmiştir. Benzer şekilde, Nédélec ve arkadaşları (2014), daha sık kısa sprint atan ve keskin yön değişiklikleri yapan oyunculara kas ağrısının arttığını ve dikey sıçrama performansının bozulduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, toparlanma stratejilerinin oyuncuların bireysel profillerine göre özelleştirilmesinin önemini vurgulamakta ve hedefe yönelik antrenmanlarla yorgunluğa karşı direnç geliştirmenin maç sonrası toparlanma süresini kısaltabileceğini düşündürmektedir.

Performans Göstergelerinin Analizi

Masajın performans üzerindeki etkilerini inceleyen derleme makaleleri, toparlanma sürecinde performansı artırma konusundaki etkinliğine dair sınırlı kanıt sunmaktadır. Poppendieck ve arkadaşları (2016), pasif masajın performans toparlanması üzerindeki etkisinin düşük düzeyde olduğunu bildirmiştir. Daha yakın tarihli bir meta-analizde Davis ve arkadaşları (2020), masaj müdahalelerinin ardından performans ölçümlerinde anlamlı bir gelişme bulunmadığını belirtmiştir. Dikkat çekici olan, bu derlemelere dahil edilen çalışmaların çoğunda elit düzeyde futbolcuların yer almaması; bunun yerine dayanıklılık, kuvvet ve takım sporlarıyla uğraşan farklı seviyelerdeki sporculardan oluşan heterojen örneklerle yapılmış olmasıdır. Bu durum, elde edilen bulguların elit futbol bağlamında genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır.

Futbolcularla yapılan çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Kontrollü bir çapraz tasarım çalışmasında (Hongswan vd., 2015), araştırmacılar Tay masajının fiziksel uygunluk üzerindeki etkilerini 34 İkinci Lig futbolcusu üzerinde incelemiştir. Katılımcılar rastgele olarak Tay masajı uygulama grubuna ya da kontrol grubuna atanmıştır. Masaj protokolü toplam 30 dakika sürmüştü ve omuzlara (5 dakika), sırtta (5 dakika), kollara (10 dakika) ve bacaklara (10 dakika) uygulanmıştır (Hongswan vd., 2015). Çalışmanın sonuçlarında, maksimal oksijen tüketimi, 50 metre sprint performansı ve 40 yard koşu sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler elde edilmiştir (Hongswan vd., 2015). Araştırmacılar, bu gelişmeleri kas gerginliğindeki azalmaya ve kan dolaşımındaki artışa bağlamışlardır. Ayrıca, kas proprioseptörlerinin uyarılmasının ve masaj uygulanan dokulardaki spazm ve yapışıklıkların giderilmesinin bu olumlu etkilerde rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Başka bir randomize çalışmada, antrenman sonrasında pasif toparlanma ile karşılaştırmalı olarak köpük rulo uygulamasının etkileri 18 profesyonel futbolcu üzerinde değerlendirilmiştir (Rey vd., 2019). Köpük rulo protokolü, kuadriseps, hamstring,

addüktör, gluteal ve gastroknemius kas gruplarını hedefleyen 20 dakikalık egzersizlerden oluşturulmuştur. Gruplar arası analizlerde, köpük rulo uygulamasının çeviklik performansının toparlanması bakımından büyük etkiye sahip olduğu ve antrenmandan 24 saat sonra algılanan kas ağrısını pasif toparlanmaya kıyasla önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Ancak, 5 metrelik sprint dışında diğer performans göstergelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Başka bir çalışmada, farklı aktif toparlanma stratejilerinin yoğun turnuva takvimi sırasında (maçlar arası yalnızca 24–48 saat olan) elit U-17 kadın futbolcuların toparlanması üzerindeki etkileri araştırılmıştır (Sedano & Maroto-Izquierdo, 2025). Yirmi iki oyuncu, 90 dakikalık on dört maçın her birinden sonra 10 dakika boyunca uygulanan üç farklı toparlanma protokolünden birine (pasif germe, köpük rulo veya lumbopelvik mobilite egzersizleri) rastgele atanmıştır. Aktif sıçrama yüksekliği müdahaleden önce, hemen sonra ve 5 saat sonra ölçülmüştü; algılanan iyi oluş hali ise 24 saat sonra değerlendirilmiştir. Tüm toparlanma yöntemleri aktif sıçrama yüksekliğini ve algılanan iyi oluş hali puanlarını artırmış olsa da lumbopelvik mobilite protokolü hem performans hem de algılanan iyi oluş halinde en belirgin gelişmeleri sağlamıştır. Bu sonuçlar, mobilite egzersizlerinin maç sonrası toparlanma stratejisi olarak oldukça etkili olabileceğini ve genç kadın sporcular için esneme ya da köpük rulo uygulamalarından daha faydalı olabileceğini göstermektedir.

Fizyolojik Sonuçların Değerlendirilmesi

Maç sonrası futbolcularda, performansı ve toparlanmayı olumsuz etkileyebilecek çeşitli akut ve kalıcı fizyolojik bozulmalar meydana gelir (Brownstein vd., 2017). Bunlar arasında nöromusküler fonksiyonlarda uzun süren azalmalar, sıçrama ve sprint kapasitesinde düşüşler ile kreatin kinaz ve miyogloblin gibi kas hasarı biyobelirteçlerinin konsantrasyonlarında artış bulunur ve bu değişiklikler egzersiz sonrası 72 saate kadar sürebilir (Ispirdidis vd., 2008). Ayrıca, özellikle tip II kas liflerinde kas glikojeninin yeniden

sentezlenmesi genellikle 48 saat sonrasında bile tamamlanamaz (Krustrup vd., 2022). Bu gecikmiş toparlanmanın, egzersize bağlı kas hasarının glukoz alımını ve metabolik toparlanma süreçlerini bozmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Krustrup vd., 2022).

Bir çalışmada, futbolcularda 800 metrelik saha testi sonrası kan laktatının eliminasyonu üzerindeki çeşitli toparlanma yöntemlerinin etkinliği, çapraz tasarımlı bir çalışma ile incelenmiştir (Kaplan & Bozkurt, 2018). Denemeler arasında 48 saatlik toparlanma periyotları uygulanmıştır (Kaplan & Bozkurt, 2018). Aktif toparlanma protokolü, maksimal oksijen tüketim hızının %40'ında 15 dakikalık koşudan oluşurken; masaj müdahalesi, her bacak için 7,5 dakikalık klasik masajı içermiştir. Bulgular, kan laktat seviyesini düşürmede en etkili stratejinin aktif toparlanma olduğunu, bunu masajın, onu da pasif dinlenmenin izlediğini göstermiştir (Kaplan & Bozkurt, 2018). White ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan bir diğer randomize çapraz çalışma, erkek sporcularda sprint intervallerinden sonra uygulanan masajın çeşitli sitokinler üzerindeki etkisini incelemiştir. Sonuçlar, masajın bazı inflamatuvar mediatörlerin çözülmesini hızlandırdığını göstermiştir: interlökin-8, tümör nekroz faktörü- α ve monosit kemotaktik protein-1 düzeyleri, egzersiz sonrası masaj yapılan grupta kontrol grubuna kıyasla bazal değerlere daha hızlı dönmüştür. İlginç bir şekilde, egzersize bağlı olarak artan önemli bir sitokin olan interlökin-6'nın normalleşmesi kontrol grubunda daha hızlı olmuştur; bu da masajın interlökin-6 seviyelerini geçici olarak bir miktar daha uzun süre yüksek tutabileceğini düşündürmektedir. Bu biyokimyasal değişikliklere rağmen, masaj ile kontrol koşulları arasında kas ağrısı ya da fonksiyonel performans açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum, masajın inflamatuvar yanıtları modüle edebileceğini ancak bu değişikliklerin her zaman algılanan iyilik hali veya performansa doğrudan yansımadağını göstermektedir.

Kadın futbolcular üzerinde yapılan ve yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada, önemli

biyobelirteçlerden biri olan kreatin kinaz düzeyleri incelenmiştir (Mahendra, 2025). Kreatin kinaz düzeyleri, maç sonrası kas lifi hasarına bağlı olarak yükselir ve toparlanma durumu hakkında bilgi sağlar. Bu çalışmada, 30 elit kadın futbolcu, maç sonrası toparlanma için ya spor masajı ya da aktif germe uygulaması yapılan iki gruba ayrılmıştır. Her iki grupta da maç sonrası kreatin kinaz düzeyleri yükselmiş olsa da masaj grubunda sonraki 48 saat içinde kreatin kinaz seviyeleri daha hızlı azalmıştır. Maçtan 24 ve 48 saat sonra, masaj grubundaki kreatin kinaz seviyeleri yalnızca germe yapılan gruba kıyasla anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Bu durum, masajın kas hasarına bağlı yan ürünlerin vücuttan atılmasını hızlandırabileceğini veya devam eden kas stresi yükünü azaltabileceğini göstermektedir. Bunu destekleyen şekilde, masaj grubunda kas fonksiyonu daha hızlı toparlanmıştır: maçtan 48 saat sonra dikey sıçrama performansı anlamlı artış gösterirken, germe grubunda toparlanma daha yavaş gerçekleşmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Araştırmacılar, bu sıçrama performansındaki toparlanmayı, gecikmeli kas ağrısının azalması ve daha hızlı kas onarımı ile açıklamıştır. Bu bulgular, masajın kadın sporcularda kas toparlanması ve güç kazanımı açısından fizyolojik olarak fayda sağlayabileceğini göstermektedir. Ancak, her çalışma hasar belirteçleri üzerinde büyük etkiler bulmamıştır. Kadın sporcular üzerinde yapılan bir köpük rulo çalışmasında, maç sonrası 48 saate kadar olan süreçte tek seans kendi kendine uygulanan miyofasyal masaj ile pasif dinlenme arasında kandaki kreatin kinaz seviyeleri açısından fark bulunmamıştır (Oliveira Carvalho Junior vd., 2024). Bu çelişki, kullanılan masaj tekniği (terapist tarafından uygulanan spor masajı vs. kendi kendine uygulanan köpük rulo), uygulama zamanı veya örneklem büyüklüğündeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Bu durum, masajın kas toparlanma biyobelirteçleri üzerindeki etkisini ne zaman ve nasıl gösterdiğinin daha net belirlenebilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Crane ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan bir çalışmada, egzersize bağlı kas hasarı üzerindeki masajın etkileri araştırılmıştır. Araştırmacılar, 11 genç erkek katılımcının kuadriseps kaslarına masaj terapisi

uygulamış ve kas hasarına ilişkin moleküler belirteçleri kas biyopsileri yoluyla analiz etmiştir. Deneysel protokolü, tükenene kadar yaklaşık 70 dakika süren bir egzersiz, ardından 10 dakikalık bir dinlenme süresini ve sonrasında 10 dakikalık masaj uygulamasını içermiştir. Kas biyopsileri egzersizden sonra 30. dakikada ve 3. saatte alınmıştır. Masaj, glikojen ve laktat gibi kas metabolitleri üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir; ancak, tümör nekroz faktörü- α ve interlökin-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini anlamlı ölçüde azaltmıştır. Ayrıca, ısı şok proteini 27'nin fosforilasyonu da azaltarak kas lif hasarına bağlı hücrel stresini düşürdüğünü göstermiştir. Bu sonuçlar, egzersiz sonrası masajın inflamatuvar yanıtı modüle edebileceğini ve kas hasarına bağlı hücrel stresini hafifletebileceğini göstermektedir.

Barlow ve arkadaşları (2007) tarafından gerçekleştirilen bir çapraz çalışmada, hamstring kaslarına yapılan tek seanslık masajın submaksimal izometrik egzersiz sırasında biceps femoris kasının elektromiyografi kas aktivitesi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. On beş sağlıklı erkek katılımcıya 15 dakikalık hamstring masajı uygulanmıştır. Sonuçlar, müdahale sonrası biceps femoris elektromiyografi parametrelerinde anlamlı bir değişiklik göstermemiştir; bu da tek bir masaj seansının submaksimal efor sırasında nöromusküler aktivasyonu değiştirmedikini göstermektedir.

Bir meta-analiz, masajın egzersiz sonrası kreatin kinaz ve interlökin-6 düzeylerini azaltmada en etkili toparlanma yöntemi olduğunu bildirmiştir; bu da masajın toparlanma sürecini hızlandırabileceğini düşündürmektedir (Dupuy vd., 2018). Randomize kontrollü bir çalışmada, beş sağlıklı erkek ve beş kadın katılımcı, eksantrik kol egzersizinden üç saat sonra 10 dakikalık masaj uygulamasına alınmıştır. Sonuçlar, masaj grubunda gecikmeli kas ağrısı ve kreatin kinaz düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir (Zainuddin vd., 2005). Bu etkinin olası açıklaması, masajın kan ve lenf dolaşımını artırarak kreatin kinaz gibi metabolik yan ürünlerin

uzaklaştırılmasını kolaylaştırması olabilir. Öne sürülen bir diğer mekanizma ise masajın nötrofil temizliğini kolaylaştırarak kas lifi nekrozunu ve doku hasarını önleyebilmesidir (Crane vd., 2012). Ancak, bu iddiaların kesinleşmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Özetle, son araştırmalara göre masaj, algılanan kas ağrısını azaltma eğilimindedir ve kreatin kinaz ve bazı inflamatuvar belirteçleri düşürerek fizyolojik toparlanmayı sınırlı düzeyde de olsa hızlandırabilir; ancak, akut kas fonksiyonu üzerindeki doğrudan etkiler tutarlı bir şekilde gözlemlenmemektedir.

Psikolojik ve Algısal Etkiler

Fiziksel performansın ötesinde, toparlanma stratejileri oyuncuların kendilerini nasıl hissettiklerini de etkileyebilir ve bu durum antrenman ve müsabaka için hazır olma açısından kritik öneme sahiptir (Kellmann, 2010). Masaj, sporcular tarafından rahatlatıcı ve keyifli bir uygulama olarak yaygın şekilde algılanır ve bu da iyi oluş hissine katkıda bulunur (Weerapong vd., 2005; Lindgren vd., 2010). Ana psikolojik parametreler arasında algılanan toparlanma, ruh hali ve zihinsel stres ya da yorgunlukta azalma yer alır (Dupuy vd., 2018; Poppendieck vd., 2016). Birçok çalışma, toparlanmayı öznel olarak değerlendirmek için toplam toparlanma kalitesi gibi ölçekler ya da basit yorgunluk derecelendirmeleri kullanır. Genel olarak masaj, algısal ölçütlerde önemli faydalar sağlamıştır (Querido vd., 2022).

Yakın tarihli bir sistematik derleme (Querido vd., 2022), masajın fiziksel ya da fizyolojik parametreler üzerinde çok az etkisi olsa bile, maç sonrası 72 saate kadar algısal toparlanma sonuçları üzerinde olumlu etkiler sağladığı gerekçesiyle önerilebileceği sonucuna varmıştır. Ayrıca antrenörler, kendini toparlanmış hissedenden bir oyuncunun antrenmana daha güvenli şekilde katıldığını sıklıkla belirtmektedir. Gerçekten de çalışmalar, toparlanmada "sporcu inanç etkisi" veya plasebo etkisinin önemini vurgulamaktadır. Bir uygulama sporcuya kendini yenilenmiş hissettiriyorsa, bu moral ve rahatlamayı artırarak performansa dolaylı olarak katkı sağlayabilir (Dupuy vd., 2018; Gregson, 2022). Bu nedenle, masaj uygulamaları

Ayrıca, masajın egzersiz sonrası yaklaşık 3 saate kadar uygulanmasının gecikmeli kas ağrısını azaltmada faydalı olabileceği de belirlenmiştir (Kerautret vd., 2020; Tejero vd., 2015). Masajın ilk 48 saat içinde tekrarlanması, faydalarını artırabilir (Kerautret vd., 2020; Tejero vd., 2015). Ancak, maç sonrası kaslar daha hassas olduğu için maçı hemen sonra derin baskıdan kaçınılmalıdır; yoğun masaj uygulamak, kas hasarını daha da artırabilir (Tiidus & Shoemaker, 1995; Crane vd., 2012). İmkân durumunda, maç gecesi oyuncular uyumadan önce dolaşımı artırmayı hedefleyen, efloraj odaklı kısa ve hafif bir masaj faydalı olabilir ve konfor ile rahatlamayı artırabilir (Weerapong vd., 2005). Masajın etkinliği konusunda dikkat çeken bir diğer nokta ise zamanlamadır: Masajın egzersizden hemen sonra uygulanması, ağrıyı azaltmada en etkili sonuçları vermekte olup, geç uygulanması durumunda faydalar daha belirsiz olabilir (Kerautret vd., 2020; Tejero vd., 2015). Profesyonel kadın futbolcular üzerinde yapılan bir çalışmada (Oliveira Carvalho Junior vd., 2024), maçı bir gün sonra yapılan tek seanslık köpük rulo uygulamasının, pasif dinlenmeye kıyasla kas ağrısı açısından anlamlı bir fark yaratmadığı bulunmuştur. Bu da maç sonrası yapılan tek seferlik kendi kendine uygulanan miyofasyal masaj seansının, herhangi bir müdahalede bulunulmamasından daha iyi olmayabileceğini göstermektedir (Oliveira Carvalho Junior vd., 2024).

Maç Sonrası İlk Gün

Maçı sonraki gün genellikle toparlanma aktivitelerine veya dinlenmeye ayrılır. Elit düzeydeki takımların birçoğu, oyunculara ya izin vermekte ya da düşük yoğunluklu aerobik egzersiz, mobilite çalışmaları gibi aktif toparlanmaya ve terapötik müdahalelere odaklanan hafif bir antrenman seansı uygulamaktadır (Nédélec vd., 2012). Maçı sonraki ilk gün, masaj terapisi için en uygun zaman dilimi olarak yaygın biçimde kabul edilir. Bu noktada oyuncular genellikle en yüksek düzeyde kas ağrısı yaşamaktadır ve egzersiz sonrası 24–36 saat arası genellikle gecikmeli kas ağrısı için zirve yaptığı dönemdir (Barnett, 2006; Kerautret vd., 2020). Bu nedenle, devam eden bir yorgunluk hissi taşımaktadırlar

(Barnett, 2006; Kerautret vd., 2020). Maçı sonrası ilk gün uygulanan masaj, bu kas ağrısının zirvesini hafifletmeye yardımcı olabilir ve sonraki antrenman günleri için hareket açıklığının yeniden kazanılmasını başlatabilir (Weerapong vd., 2005).

Pratikte, takımlar her bir oyuncu için 20–30 dakikalık masaj seanslarını maçı sonraki ilk gün planlamakta, özellikle bacak ve bel bölgesine odaklanmaktadır (Ribeiro vd., 2021; Weerapong vd., 2005; Nédélec vd., 2012). Ribeiro ve arkadaşları (2021), maçı sonraki gün için klasik efloraj ve petrisaj vuruşlarını içeren, her bir bacağı 15'er dakika olmak üzere toplam 30 dakikalık bir spor masajını standart bir toparlanma protokolü olarak önermektedir. Bu öneri, literatürdeki bulgularla da örtüşmektedir: Masaj uygulandığında, algılanan yorgunluk ve kas ağrısının önemli ölçüde azaldığı ve toparlanmanın büyük oranda ilk 24 saat içerisinde gerçekleştiği bildirilmektedir (Weerapong vd., 2005). Bu nedenle, maçı sonraki ilk gün uygulanan masaj, kritik bir müdahale zaman aralığı olarak değerlendirilmektedir. Masaj uygulanmayan durumlara kıyasla toparlanma sürecinin ne ölçüde hızlandığını değerlendirmek için maçı sonraki ikinci gün ve sonraki zaman dilimlerinde yapılacak takip ölçümleri büyük önem taşımaktadır.

Maç Sonrası İkinci ve Üçüncü Gün

Maçı iki gün sonra birçok oyuncu hâlâ toparlanma sürecindedir ancak genellikle antrenman rutinlerine geri dönmektedirler. Özellikle maçı sonraki ilk gün izin verilmişse veya dinlenme günü olarak geçirilmişse, ardından maçı sonraki ikinci günde aktif toparlanma seansı ve masaj uygulanır. Maçı sonraki ikinci gün itibarıyla iltihaplanma ve kas ağrısı doğal olarak azalmaya başlamaktadır (Ispirlidis vd., 2008; Nédélec vd., 2012). Bu noktada yapılan masaj, normal antrenman yoğunluğunun artacağı maçı sonraki üçüncü gün öncesinde kalan kas gerginliğinin giderilmesine yardımcı olabilir. Eğer takımın haftanın ortasında “yüksek yoğunluklu antrenman günü” varsa, bazı antrenörler bu yoğun seans sonrasında yeniden masaj uygulamaktadırlar. Bu, antrenman

yükünden toparlanmaya yardımcı olmak için yapılır (Weerapong vd. 2005; Zainuddin vd. 2005). Temelde, haftanın ortasında yapılan masaj, yoğun antrenman yükleri sırasında doku kalitesini korumaya ve antrenmana bağlı oluşan yeni ağrı veya kas düğümlerini gidermeye yardımcı olmaktadır.

Literatürde, yalnızca haftanın ortasında yapılan masajı hedef alan özel bir çalışma bulunmamıştır, ancak genel görüş, hafta boyunca düzenli olarak yapılan yumuşak doku uygulamalarının performansı sürdürmeye yardımcı olduğu yönündedir (Barnett, 2006; Dupuy vd., 2018). Sonraki çalışmalar, deneysel gruplardan birine haftanın ortasında ek masaj seansı eklenerek araştırılabilir; böylece ek seansların kademeli faydalar sağlayıp sağlamadığı değerlendirilebilir.

Maç Öncesi Gün

Maçtan bir gün önce, oyuncuların toparlanmış olması için genellikle yoğun müdahalelerden kaçınılır. Ancak bazı sporcular, maç öncesi gevşemek ve zihinsel rahatlama sağlamak için hafif ve kısa süreli bir masajı tercih etmektedir. Bu genellikle 10–15 dakikalık, rahatlatıcı ve kısa bir masajdır. Bu tür masaj doğrudan toparlanma odaklı olmasa da bir rutinin parçası olarak değerlendirilebilir ve daha çok alışkanlık veya psikolojik inanç etkisine sahiptir (Mine vd., 2018). Buna rağmen haftalık mikro döngünün bir parçası olarak değerlendirilmelidir. Çalışmamızın odak noktası toparlanma süreçleri olduğundan, maç öncesi döneme ilişkin uygulamalar kapsam dışı bırakılmıştır.

Haftada Birden Fazla Maç (Fikstür Yoğunluğu Durumu)

Bir haftada iki ya da üç maçın oynandığı fikstür yoğunluğu dönemlerinde, odak noktası hızla toparlanmaya kayar (Lundberg, T. R., & Weckström, 2017). Masaj, her maç sonrası aynı gün veya sonrasındaki ilk gün uygulanabilir. Buradaki amaç oyuncuların bir sonraki maça mümkün olduğunca erken hazırlanmasıdır. Bu durumda toparlanma mikro döngüsü kısılır. Turnuva eleme turları gibi sıra dışı

fikstür yoğunluklarında, maçın ertesi günü veya ikinci günü tekrar maç günü gelir. Bu gibi durumlarda, masaj maçtan sonraki sabah ya da seyahat günlerinde uygulanabilir ve zaman kısıtlılığı nedeniyle algısal toparlanmaya odaklanılmaktadır (Haller vd., 2022). Aspetar'ın 2022 yılı çerçevesine göre (Gregson, 2022), haftada iki maç olan dönemlerde antrenman tesisinde maç sonrası ilk günün toparlanma olarak kullanılması yaygındır. Bu günlerde soğutma, kompresyon ve germe gibi terapiler ön plandadır; masaj veya köpük rulo uygulamaları da özellikle bazı oyuncular hâlâ yüksek kas ağrısı bildiriyorsa programa eklenebilir. Haftada üç maç oynandığında toparlanma hayati önem taşır ve günlük küçük müdahaleleri içerebilir; masaj daha sık uygulanabilir, fakat genellikle daha kısa süreli ve sorunlu bölgelere odaklı yapılır, böylece oyuncuların fiziksel yeterliliklerini korumalarına yardımcı olur.

Sonuç olarak, literatür ve mevcut uygulamalar, maç sonrası ilk 48 saatin, masaj uygulamalarının toparlanmayı desteklemesi adına en uygun zaman aralığı olduğunu göstermektedir. Maç sonrasındaki ilk 48 saatlik periyot, masajın kas ağrısı ve sertliği azaltmada en büyük etkiyi sağladığı zamandır. Ayrıca, kanıtlar, yorgunluk algısını azaltma ve toparlanma belirteçlerini hızlandırma potansiyelini de göstermektedir.

Gelecek Çalışmalar İçin Önerileri

Literatürün mevcut durumu, masaj uygulamalarının toparlanma sürecine etkilerine dair bazı önemli araştırma alan ve metodolojik sınırlamalar bulunduğunu göstermektedir. Bu doğrultuda, aşağıda belirtilen alanlarda yapılacak ileri düzey çalışmalar, ilgili literatüre anlamlı katkılar sağlayabilir. Öncelikle, farklı masaj tekniklerini doğrudan karşılaştıran kontrollü çalışmalara literatürde oldukça az rastlanmaktadır. Terapist destekli manuel masaj, köpük rulo uygulamaları ve perküsyon tabanlı cihazlar gibi tekniklerin, kısa ve orta vadeli fizyolojik ile algısal etkilerini karşılaştıran randomize kontrollü deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle kendi kendine uygulanan miyofasyal masaj ve profesyonel uygulamalar arasındaki

etkinlik farklarının değerlendirilmesi, pratik saha uygulamaları açısından büyük önem taşımaktadır.

Bununla birlikte, masajın bazı çalışmalarda küçük düzeyde faydalar sağladığı bildirilmiş olsa da, bu etkinin saha performansına olan yansımaları henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Esneklik, sıçrama performansı veya algılanan toparlanma gibi değişkenlerdeki sınırlı düzeydeki gelişmelerin, antrenman kalitesi ya da müsabaka performansını ne ölçüde etkilediği belirgin değildir. Bu nedenle, gelecekteki çalışmalarda hem fiziksel performans ölçütleri hem de sporcuların öznel toparlanma algıları birlikte değerlendirilerek, bu tür etkilerin pratik anlamı daha kapsamlı şekilde ele alınmalıdır. Öte yandan, mevcut araştırmaların çoğu masajın kısa vadeli etkilerine (örneğin 24–72 saatlik toparlanma süreci) odaklanmaktadır. Ancak masajın uzun vadeli olarak düzenli uygulanmasının, daha düşük sakatlık oranları, daha tutarlı performans çıktıları ya da iyileşme profilleri ile ilişkili olup olmadığına dair veri sınırlıdır. Bu nedenle, akut etkilerinin ötesine geçerek masajın tekrarlayan uygulamalarla kümülatif fayda sağlayıp sağlamadığı da araştırılmalı ve uzun vadeli izleme protokolleri geliştirilmelidir.

Son olarak, cinsiyet farklılıklarına yönelik bulgular literatürde büyük ölçüde eksiktir. Kadın ve erkek sporcuların fizyolojik ve hormonal yapıları farklılık gösterdiğinden, toparlanma protokollerine verdikleri tepkiler de çeşitlilik arz edebilir. Örneğin, östrojenin kas hasarına karşı koruyucu etkisi olduğu bilinmekle birlikte, bu durumun toparlanma stratejileri üzerindeki etkileri yeterince anlaşılmamıştır. Literatürdeki toparlanma protokolleri çoğunlukla erkek sporculara dayalıdır. Bu nedenle, cinsiyetler arası karşılaştırmalı tasarımlarla yürütülecek araştırmalar, bireyselleştirilmiş ve cinsiyete özgü toparlanma stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite

üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur. Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Bu çalışma anlatımsal bir derleme niteliğindedir ve sistematik bir arama stratejisi izlenmemiştir. İncelenen çalışmalar masaj türleri, uygulama süresi, zamanlama ve örneklem özellikleri açısından heterojendir; bu durum sonuçların doğrudan karşılaştırılmasını ve genellenmesini sınırlamaktadır.

Yazar Katkıları

Çalışma fikri/tasarımı: RS; Veri toplama: RS; Veri analizi ve yorumlama: RÇ ve RS; Literatür tarama: RS ve RÇ; Makalenin yazımı: RS ve RÇ; Eleştirel inceleme: RÇ; Son onay ve sorumluluk: RS

Finansal Destek

Herhangi bir finansal destek yoktur.

KAYNAKLAR

- Altarriba-Bartes, A., Peña, J., Vicens-Bordas, J., Milà-Villaroel, R., & Calleja-González, J. (2020). Post-competition recovery strategies in elite male soccer players: Effects on performance: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 15(10), 1–20. doi:10.1371/journal.pone.0240135
- Arroyo-Morales, M., Olea, N., Martínez, M. M., Villanueva, E., & González-Lama, J. (2012). Effects of massage on the immune system: A systematic review. *International Journal of Therapeutic Massage & Bodywork*, 5(1), 1–10.
- Barlow, A., Clarke, R., Johnson, N., Seabourne, B., Thomas, D., & Gal, J. (2007). Effect of massage of the hamstring muscles on selected electromyographic characteristics of biceps femoris during submaximal isometric contraction. *International Journal of Sports Medicine*, 28(3), 253–256.
- Barnett, A. (2006). Using recovery modalities between training sessions in elite athletes: Does it help? *Sports Medicine*, 36(9), 781–796.
- Benjamin, P. J., & Lamp, S. P. (2005). *Understanding sports massage* (2nd ed.). Champaign, IL: Human Kinetics.
- Bishop, D. (2012). An applied research model for the sport sciences. *Sports Medicine*, 38(3), 253–263.
- Bishop, P. A., Jones, E., & Woods, A. K. (2008). Recovery from training: A brief review. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 22(3), 1015–1024.
- Bompa, T. O., & Buzzichelli, C. (2019). *Periodization: Theory and methodology of training*. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Brownstein, C. G., Dent, J. P., Parker, P., Hicks, K. M., Howatson, G., Goodall, S., & Thomas, K. (2017). Etiology and recovery of neuromuscular fatigue following competitive soccer match-play. *Frontiers in Physiology*, 8, 831. doi:10.3389/fphys.2017.00831
- Cheatham, S. W., Kolber, M. J., Cain, M., & Lee, M. (2015). The effects of self-myofascial release using a foam roll or roller massager on joint range of motion, muscle recovery, and performance: A systematic review. *International Journal of Sports Physical Therapy*, 10(6), 827.
- Crane, J. D., Ogborn, D. I., Cupido, C., Melov, S., Hubbard, A., Bourgeois, J. M., & Tarnopolsky, M. A. (2012). Massage therapy attenuates inflammatory signaling after exercise-induced muscle damage. *Science Translational Medicine*, 4(119), 119ra13. doi:10.1126/scitranslmed.3002882
- Davis, H. L., Alabed, S., & Chico, T. J. A. (2020). Effect of sports massage on performance and recovery: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 6(1), e000614. doi:10.1136/bmjsem-2019-000614
- Draganidis, D., Chatzinikolaou, A., Avloniti, A., Barbero-Álvarez, J. C., Mohr, M., Malliou, P., ... Fatouros, I. G. (2015). Recovery kinetics of knee flexor and extensor strength after a football match. *PLoS ONE*, 10(6), 1–22. doi:10.1371/journal.pone.0128072
- Dupuy, O., Douzi, W., Theurot, D., Bosquet, L., & Dugué, B. (2018). An evidence-based approach for choosing post-exercise recovery techniques to reduce markers of muscle damage, soreness, fatigue, and inflammation: A systematic review with meta-analysis. *Frontiers in Physiology*, 9, 403. doi:10.3389/fphys.2018.00403
- Field, A., Harper, L. D., Christmas, B. C. R., Fowler, P. M., McCall, A., Paul, D. J., ... Taylor, L. (2021). The use of recovery strategies in professional soccer: A worldwide survey. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 16(12), 1804–1815.
- Fransson, D., Vigh-Larsen, J. F., Fatouros, I. G., Krstrup, P., & Mohr, M. (2018). Fatigue responses in various muscle groups in well-trained competitive male players after a simulated soccer game. *Journal of Human Kinetics*, 61(1), 85–97. doi:10.1515/hukin-2017-0129

- Gregson, W. (2022). A periodised recovery strategy framework for the elite football player. *Aspetar Sports Med J*, 11, 8.
- Haller, N., Hübler, E., Stöggel, T., & Simon, P. (2022). Evidence-based recovery in soccer: Low-effort approaches for practitioners. *Journal of Human Kinetics*, 82, 75.
- Halson, S. L. (2014). Monitoring training load to understand fatigue in athletes. *Sports Medicine*, 44(Suppl 2), 139–147.
- Hemmings, B., Smith, M., Graydon, J., & Dyson, R. (2000). Effects of massage on physiological restoration, perceived recovery, and repeated sports performance. *British Journal of Sports Medicine*, 34(2), 109–114.
- Hongsuwan, C., Eungpinichpong, W., Chatchawan, U., & Yamauchi, J. (2015). Effects of Thai massage on physical fitness in soccer players. *Journal of Physical Therapy Science*, 27(2), 505–508. doi:10.1589/jpts.27.505
- Ispirlidis, I., Fatouros, I. G., Jamurtas, A. Z., Nikolaidis, M. G., Michailidis, I., Douroudos, I. I., ... Taxildaris, K. (2008). Time-course of changes in inflammatory and performance responses following a soccer game. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 18(5), 423–431. doi:10.1097/JSM.0b013e3181818e0b
- Issurin, V. B. (2010). New horizons for the methodology and physiology of training periodization. *Sports Medicine*, 40(3), 189–206.
- Kaplan, D. S., & Bozkurt, M. (2018). Investigating the most commonly applied lactate recovery method according to the positions in football. *European Journal of Therapeutics*, 24(4), 229–233. doi:10.5152/eurjther.2018.463
- Kellmann, M. (2010). Preventing overtraining in athletes in high-intensity sports and stress/recovery monitoring. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 20(S2), 95–102. doi:10.1111/j.1600-0838.2010.01192.x
- Kellmann, M., Bertollo, M., Bosquet, L., Brink, M., Coutts, A. J., Duffield, R., ... Beckmann, J. (2018). Recovery and performance in sport: Consensus statement. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 13(2), 240–245.
- Kerautret, Y., Di Rienzo, F., Eyssautier, C., & Guillot, A. (2020). Selective effects of manual massage and foam rolling on perceived recovery and performance: Current knowledge and future directions toward robotic massages. *Frontiers in Physiology*, 11, 598898. doi:10.3389/fphys.2020.598898
- Konrad, A., Glashüttner, C., Reiner, M. M., Bernsteiner, D., & Tilp, M. (2020). The acute effects of a percussive massage treatment with a Hypervolt device on plantar flexor muscles' range of motion and performance. *Journal of Sports Science and Medicine*, 19(4), 690–694.
- Krustrup, P., Mohr, M., Nybo, L., Draganidis, D., Randers, M. B., Ermidis, G., ... Fatouros, I. G. (2022). Muscle metabolism and impaired sprint performance in an elite women's football game. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 32(S1), 27–38. doi:10.1111/sms.13970
- Lindgren, L., Rundgren, S., Winsö, O., Lehtipalo, S., Wiklund, U., Karlsson, M., & Brulin, C. (2010). Physiological responses to touch massage in healthy volunteers. *Autonomic Neuroscience*, 158(1–2), 105–110.
- Lundberg, T. R., & Weckström, K. (2017). Fixture congestion modulates post-match recovery kinetics in professional soccer players. *Research in Sports Medicine*, 25(4), 408–420.
- Luo, J., McNamara, B., & Moran, K. (2005). The use of vibration training to enhance muscle strength and power. *Sports Medicine*, 35(1), 23–41.
- Mahendra, W. D. (2025). The effect of sports massage therapy on fitness recovery of female soccer athletes: Analysis of creatine kinase levels and physical performance. *Rehabilitation and Recreation*, 19(1), 139–146.

- Malone, J. J., Di Michele, R., Morgans, R., Burgess, D., Morton, J. P., & Drust, B. (2015). Seasonal training-load quantification in elite English Premier League soccer players. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 10(4), 489–497. doi:10.1123/ijsp.2014-0352
- Mine, K., Lei, D., & Nakayama, T. (2018). Is pre-performance massage effective to improve maximal muscle strength and functional performance? A systematic review. *International Journal of Sports Physical Therapy*, 13(5), 789.
- Moraska, A. (2005). Sports massage: A comprehensive review. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 9(3), 247–256.
- Moraska, A. (2007). Sports massage: A comprehensive review. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 47(4), 481–491.
- Nédélec, M., McCall, A., Carling, C., Legall, F., Berthoin, S., & Dupont, G. (2012). Recovery in soccer: Part I—Post-match fatigue and time course of recovery. *Sports Medicine*, 42(12), 997–1015.
- Nédélec, M., McCall, A., Carling, C., Legall, F., Berthoin, S., & Dupont, G. (2013). Recovery in soccer: Part II—Recovery strategies. *Sports Medicine*, 43(1), 9–22.
- Nédélec, M., McCall, A., Carling, C., Legall, F., Berthoin, S., & Dupont, G. (2014). The influence of soccer playing actions on the recovery kinetics after a soccer match. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 28, 1517–1523.
- Noor, D., McCall, A., Jones, M., Duncan, C., Ehrmann, F., Meyer, T., & Duffield, R. (2021). Perceived load, fatigue and recovery responses during congested and non-congested micro-cycles in international football tournaments. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 24(12), 1278–1283.
- Oliva-Lozano, J. M., & Ardigo, L. P. (2024). Training load in professional soccer: Guide to monitoring performance. doi:10.1007/978-3-031-52087-7
- Oliveira Carvalho Junior, G., Naves de Oliveira Goulart, K., Mendonça Pimenta, E., Araújo Fortes, S. L., Braga Gomes, K., & Pena Couto, B. (2024b). Comparison of the effect of passive recovery and self-myofascial release in post-match recovery in female soccer players. *Journal of Human Sport and Exercise*, 19(2), 510–521. doi:10.55860/j6dyvg90
- Poppendieck, W., Wegmann, M., Ferrauti, A., Kellmann, M., Pfeiffer, M., & Meyer, T. (2016). Massage and performance recovery: A meta-analytical review. *Sports Medicine*, 46(2), 183–204.
- Querido, S. M., Radaelli, R., Brito, J., Vaz, J. R., & Freitas, S. R. (2022). Analysis of recovery methods efficacy applied up to 72 hours postmatch in professional football: A systematic review with graded recommendations. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 17(9), 1326–1342. doi:10.1123/ijsp.2022-0038
- Rey, E., Núñez-Cabo, A. P., Costa, P. B., & Barcala-Furelos, R. (2019). Effects of foam rolling as a recovery tool in professional soccer players. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 33(8), 2194–2201. doi:10.1519/JSC.0000000000002277
- Ribeiro, J., Sarmiento, H., Silva, A. F., & Clemente, F. M. (2021). Practical postexercise recovery strategies in male adult professional soccer players: A systematic review. *Strength & Conditioning Journal*, 43(2), 7–22. doi:10.1519/SSC.0000000000000582
- Sams, L., Langdown, B. L., Simons, J., & Vseteckova, J. (2023). The effect of percussive therapy on musculoskeletal performance and experiences of pain: A systematic literature review. *International Journal of Sports Physical Therapy*, 18(2), 309.
- Schroeder, A. N., & Best, T. M. (2015). Is self-myofascial release an effective preexercise and recovery strategy? A literature review. *Current Sports Medicine Reports*, 14(3), 200–208.

Sedano, S., & Maroto-Izquierdo, S. (2025). Effectiveness of different neuromuscular recovery strategies in elite youth female football players. *Sports*, 13(2), 1–10. doi:10.3390/sports13020036

Tejero-Fernández, V., Membrilla-Mesa, M., Galiano-Castillo, N., & Arroyo-Morales, M. (2015). Immunological effects of massage after exercise: A systematic review. *Physical Therapy in Sport*, 16(2), 187–192.

Tiidus, P. M., & Shoemaker, J. K. (1995). Effleurage massage, muscle blood flow and long-term post-exercise strength recovery. *International Journal of Sports Medicine*, 16(7), 478–483.

Torres-Ronda, L., Beanland, E., Whitehead, S., Sweeting, A., & Clubb, J. (2022). Tracking systems in team sports: A narrative review of applications of the data and sport-specific analysis. *Sports Medicine – Open*, 8(1), 15. doi:10.1186/s40798-022-00408-z

Turner, A. (2011). The science and practice of periodization: A brief review. *Strength & Conditioning Journal*, 33(1), 34–46.

Weerapong, P., Hume, P. A., & Kolt, G. S. (2005). The mechanisms of massage and effects on performance, muscle recovery and injury prevention. *Sports Medicine*, 35(3), 235–256.

White, G. E., West, S. L., Caterini, J. E., Di Battista, A. P., Rhind, S. G., & Wells, G. D. (2020). Massage therapy modulates inflammatory mediators following sprint exercise in healthy male athletes. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 5(1), 1–11.

Zainuddin, Z., Newton, M., Sacco, P., & Nosaka, K. (2005). Effects of massage on delayed-onset muscle soreness, swelling, and recovery of muscle function. *Journal of Athletic Training*, 40(3), 174–180.



New Treatment Approaches and Biomarkers in Severe Asthma: An Updated Review

Received: 04/12/2025

Published: 31/12/2025

Doi: 10.71051/jnlm.1835995

Murat Ali Çiçekler¹, İrfan Çınar²

*Sorumlu Yazar: macicekler@kastamonu.edu.tr

¹Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Kastamonu University, Kastamonu, Türkiye.

²Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Kastamonu University, Kastamonu, Türkiye.

ABSTRACT

This study aims to evaluate the effectiveness of biological treatments in severe asthma and to reveal the role of basic biomarkers used in disease management in the clinical decision-making process. A systematic review was conducted using the keywords "severe asthma," "biomarker," and "biologic therapy" in PubMed, Web of Science, Cochrane, and Google Scholar databases between 2015 and 2024. Type 2 high and Type 2 low asthma subtypes were evaluated based on the biomarkers used (blood eosinophil count, FeNO, periostin, and IgE), as well as the biological treatments applied (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab, and tezepelumab), and their corresponding clinical outcomes. Literature analysis has shown that biomarkers are strong predictors of treatment response in patients with Type 2 asthma. In particular, high eosinophil counts and increased FeNO levels were associated with a favorable response to biologic agents targeting IL-5 and IL-4/IL-13. In patients with Type 2 low asthma, the response to existing biologic therapies is limited, and alternative approaches such as alarmin-targeted therapies (tezepelumab) and azithromycin have emerged. While biologic therapies have made significant progress in the management of severe asthma, a phenotype- and biomarker-based approach is critical for accurate treatment

selection. While biomarkers are effective in assessing treatment response in Type 2 high asthma, research is needed to identify new targets for Type 2 low asthma. The development of personalized treatment strategies will form the basis of future asthma management.

Keywords: Severe Asthma, Biomarker, Biological Therapy, Type 2 High Asthma, Type 2 Low Asthma, Personalized Medicine.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, şiddetli astımda biyolojik tedavilerin etkinliğini değerlendirmek ve hastalık yönetiminde kullanılan temel biyobelirteçlerin klinik karar verme sürecindeki rolünü ortaya koymaktır. 2015–2024 yılları arasında PubMed, Web of Science, Cochrane ve Google Scholar veri tabanlarında "severe asthma", "biomarker", "biologic therapy" anahtar kelimeleri kullanılarak taranan çalışmalar sistematik olarak incelendi. Tip 2 yüksek ve Tip 2 düşük astım alt tipleri; kullanılan biyobelirteçler (kan eozinofil sayısı, FeNO, periostin, IgE) ve uygulanan biyolojik tedaviler (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab, tezepelumab) klinik sonuçlara göre değerlendirildi. Literatür analizi, Tip 2 yüksek astımda biyobelirteçlerin tedavi yanıtını öngörmede güçlü belirteçler olduğunu göstermiştir. Özellikle yüksek eozinofil düzeyi ve artmış FeNO değerleri, IL-5 ve IL-4/IL-13



hedefli biyolojik ajanlara olumlu yanıt ile ilişkili bulundu. Tip 2 düşük astım hastalarında ise mevcut biyolojik tedavilere yanıt sınırlı olup, alarmin hedefli tedaviler (tezepelumab) ve azitromisin gibi alternatif yaklaşımlar öne çıkmıştır. Biyolojik tedaviler, şiddetli astım yönetiminde önemli bir ilerleme sağlamış olsa da, doğru tedavi seçimi için fenotip ve biyobelirteç temelli yaklaşım kritik öneme sahiptir. Tip 2 yüksek astımda biyobelirteçler tedavi yanıtını değerlendirmede etkili olurken, Tip 2 düşük astım için yeni hedeflere yönelik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, ileri dönem astım yönetiminin temelini oluşturacaktır.

Anahtar Kelimeler: Şiddetli Astım, Biyobelirteç, Biyolojik Tedavi, Tip 2 Yüksek Astım, Tip 2 Düşük Astım, Kişiselleştirilmiş Tıp.

Introduction

Asthma is a chronic airway disorder driven by persistent inflammation and influenced by a complex interplay between genetics, environmental triggers, and immune responses. Clinically, it presents with episodic wheezing, breathlessness, chest tightness, and cough. Global Initiative for Asthma (GINA) 2024 reports estimate that over 300 million individuals are affected worldwide, with more than 450,000 deaths annually attributed to the disease (Hoque & Nayak, 2025).

Severe asthma represents a subset in which symptoms remain uncontrolled despite high-dose inhaled corticosteroids combined with long-acting β_2 -agonists (LABAs). In these patients, exacerbations often persist, and the condition accounts for roughly 3–10% of all asthma cases (Khurana, Bush, & Holguin, 2020). This phenotype is notoriously challenging to manage, leading to substantial morbidity and imposing significant burdens on healthcare systems.

Advances in molecular and immunological research have revealed distinct pathophysiological mechanisms, leading to

the classification of asthma into biologically driven subgroups, known as endotypes. This stratification has paved the way for precision medicine approaches, particularly emphasizing the differentiation between Type 2-high and Type 2-low inflammatory profiles, which form the cornerstone of modern severe asthma management. Type 2 high asthma has an atopic onset and has the potential to respond to biological treatments. However, Type 2 low asthma represents a less understood condition, frequently characterized by neutrophilic inflammation and limited response to existing biologics. Integrating this distinction into clinical practice is crucial for both selecting treatment strategies and developing new biomarkers. This is crucial for selecting appropriate treatment strategies and predicting treatment response (Ramphul, Lo, & Gaillard, 2021).

When the airways are exposed to allergens, environmental pollutants, viral agents, or bacteria, epithelial cells lining the bronchi are damaged. This disruption increases epithelial permeability, allowing easier penetration of harmful stimuli. In response, epithelial cells release a group of innate cytokines known as alarmins, such as thymic stromal lymphopoietin (TSLP), interleukin-25 (IL-25), and interleukin-33 (IL-33). These cytokines activate T helper 2 (Th2) lymphocytes and type 2 innate lymphoid cells (ILC2s). Both Th2 cells and ILC2s secrete cytokines central to the Type 2-high inflammatory cascade: IL-5, which regulates maturation and survival of eosinophils; IL-4, which promotes B-cell differentiation and IgE synthesis; and IL-13, which induces inducible nitric oxide synthase in epithelial cells, thereby elevating fractional exhaled nitric oxide (FeNO). IL-13 additionally contributes to mucus hypersecretion and airway hyperresponsiveness (Kuruville, Lee, & Lee, 2019; Lugogo & Akuthota, 2021).

Asthma Types

Type 2-high asthma is defined as a phenotype in which the adaptive immune system, particularly Th2 cells, drives chronic inflammation through the production of IL-4, IL-5, and IL-13. This immune profile is reflected clinically and

histologically by eosinophilic airway inflammation, elevated serum IgE, mucus overproduction, and airway hyperreactivity. Patients with this endotype frequently exhibit atopic characteristics, increased FeNO levels, and higher circulating eosinophil counts. For such individuals, biomarkers including total IgE, FeNO, and peripheral blood eosinophil counts are valuable for diagnosis, treatment guidance, and monitoring therapeutic response (Lugogo & Akuthota, 2021; Saglani et al., 2019).

By contrast, Type 2-low asthma represents a more heterogeneous group, typically associated with neutrophilic, paucigranulocytic (inflammation is characterized by the absence of significant eosinophilic or neutrophilic infiltration in the airways, despite persistent asthma symptoms), or occasionally mild eosinophilic inflammation. In these patients, alternative inflammatory pathways predominate, with IL-17 and TNF- α being particularly relevant mediators. Due to these differences, patients with Type 2-low asthma typically exhibit limited responsiveness to currently available biologic therapies, and this subgroup accounts for many treatment-refractory cases (Ray & Kolls, 2017). Identifying robust biomarkers for Type 2-low asthma remains an active area of research. Ongoing studies aim to characterize its molecular drivers and to develop novel therapeutic approaches, given its poor response to established biologic agents (D'Amato et al., 2025; C. Pelaia et al., 2021; Plichta, Kuna, & Panek, 2023).

In clinical practice, selecting the appropriate biologic therapy for severe asthma patients is often challenging. Even when patients share similar clinical characteristics, their underlying endotypes may differ, complicating treatment decisions. Furthermore, in some individuals, biologic therapy does not yield the expected improvement, prompting clinicians to explore alternative strategies.

This review aims to evaluate the mechanisms, efficacy, and patient selection criteria of current biological treatments by taking a holistic view of the biomarker-focused approach in severe asthma, and to reveal prominent alternative

treatments and future molecular targets in Type 2 low-risk asthma.

Material and Methods

A systematic review was conducted between 2015 and 2024 using the keywords "severe asthma," "biomarker," and "biologic therapy" across the PubMed, Web of Science, Cochrane, and Google Scholar databases. Severe asthma subtypes, namely Type 2-high and Type 2-low asthma, were evaluated based on commonly used biomarkers, including blood eosinophil count, fractional exhaled nitric oxide (FeNO), periostin, and total serum IgE. In addition, biological treatments (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab, and tezepelumab) and their associated clinical outcomes were systematically assessed.

Comprehensive database searches using predefined keywords identified a total of 781 records. All retrieved articles were initially screened by title and abstract to determine relevance to the study objectives. Following this screening process, research articles, randomized controlled trials, clinical trials, and preclinical studies that met the inclusion criteria were selected for further evaluation. Ultimately, 186 articles were reviewed in full text and included in the final analysis, comprising 23 clinical trials, 35 preclinical studies, and 128 randomized controlled trials.

Studies were included if they involved individuals who met the following criteria: A diagnosis of asthma according to the GINA 2024 criteria. Uncontrolled asthma despite treatment with high-dose inhaled corticosteroids combined with long-acting β_2 -agonists (ICS + LABA). A history of at least two or more asthma exacerbations within the preceding 12 months. Availability of biomarker measurements, including blood eosinophil count, FeNO, IgE, and related parameters. Clinical classification of asthma as either Type 2-high or Type 2-low endotype. Provision of informed consent and ability to comply with clinical follow-up and biologic treatment evaluation protocols.

Individuals meeting one or more of the following conditions were excluded: Presence of significant comorbid respiratory diseases, including chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchiectasis, or interstitial lung disease. Discontinuation of prior biologic therapy within the previous four weeks. Smoking history exceeding 10 pack-years. Presence of cardiovascular conditions that could mimic severe asthma symptoms, such as heart failure or pulmonary hypertension. Pregnancy or breastfeeding. History of malignancy or known immunodeficiency syndromes. Patients deemed ineligible by the investigators for safety concerns or methodological reasons.

Results

Database searches using predefined keywords identified a total of 781 records. Following the screening process, research articles, randomized controlled trials, clinical trials, and preclinical studies relevant to the study objectives were included. Ultimately, 186 articles were reviewed in detail, comprising 23 clinical trials, 35 preclinical studies, and 128 randomized controlled trials.

Biomarkers: Type 2 High Asthma

Across the reviewed literature, biomarkers most frequently used to characterize Type 2-high severe asthma and guide biologic eligibility include peripheral blood eosinophils (>150 cells/ μL), sputum eosinophils ($>2\text{--}3\%$), total serum IgE ($\geq 100\text{--}150$ IU/mL), fractional exhaled nitric oxide (FeNO >25 ppb), and serum periostin (≥ 25 ng/mL).

Serum Eosinophil Count

Multiple studies reported that blood eosinophil thresholds of ≥ 150 cells/ μL are commonly used to support Type 2 inflammation in severe asthma, while values ≥ 300 cells/ μL are frequently used to select candidates for IL-5/IL-5R-targeted biologics (e.g., mepolizumab, reslizumab, benralizumab) (Janson et al., 2022; C. Pelaia et al., 2021). Higher eosinophil counts were associated with an increased

risk of exacerbations and lower lung function in severe asthma cohorts. (D'Amato et al., 2025; Schoettler & Streck, 2020). In follow-up assessments, decreases in eosinophil counts were reported alongside clinical response in biologic-treated patients, particularly with IL-5R-targeted therapy (benralizumab).

Sputum Eosinophil Ratio

Sputum eosinophil proportions $>2\text{--}3\%$ were repeatedly used to identify eosinophilic airway inflammation in severe asthma and to inform treatment selection in specialist settings (Hiday, 2025; Janson et al., 2022).

Studies evaluating treatment monitoring have reported reductions in sputum eosinophils after anti-inflammatory therapy and after anti-IL-5/anti-IL-5R biologics in patients with severe eosinophilic asthma. Routine implementation was reported to be limited by sample collection and laboratory requirements.

Total Serum IgE

Total serum IgE values ≥ 100 IU/mL were frequently reported in association with atopic/Type 2-high phenotypes (Guida et al., 2022). Across the reviewed sources, eligibility for omalizumab commonly required a baseline IgE level within 30–1500 IU/mL, in addition to evidence of sensitization to at least one inhaled allergen, as determined by skin testing or specific IgE assays (D'Amato et al., 2025; Fouka et al., 2022; Oppenheimer et al., 2022).

IgE values were consistently used for omalizumab dosing calculations, and monitoring of total IgE during therapy was not routinely emphasized (D'Amato et al., 2025).

Fractional Expiratory Nitric Oxide (FeNO)

FeNO thresholds of >25 ppb were consistently reported as indicative of Type 2 airway inflammation and were used for treatment selection and follow-up in severe asthma cohorts (Menzies-Gow, Mansur, & Brightling, 2020; Murugesan,

Saxena, Dileep, Adrish, & Hanania, 2023). Several studies have reported associations between higher baseline FeNO and greater treatment benefits with IL-4R α -targeted therapy (dupilumab) and upstream biologic therapy (tezepelumab). Additionally, reductions in FeNO have been observed during follow-up in responders (Soendergaard et al., 2025).

Serum Periostin

Serum periostin levels ≥ 25 ng/mL were reported across studies as associated with Type 2-high inflammation, airway remodeling features, and FeNO elevations (Stern et al., 2020). Higher periostin levels were reported in relation to treatment stratification and response assessment in some cohorts, including studies evaluating the response patterns of dupilumab and tezepelumab (Corren et al., 2022; C. Pelaia et al., 2022).

Confounding effects from non-airway sources were noted in the periostin literature (Hachim et al., 2020; Yoshihara et al., 2023).

Type 2 Low Asthma

Across the reviewed literature, no validated, standardized biomarker set has been identified for Type 2-low asthma. Studies frequently reported lower expression or activity of Type 2 cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) compared with Type 2-high disease. Research has focused on non-Type 2 mediators, including IL-17, TNF- α , and YKL-40, which have been repeatedly evaluated in association with neutrophilic or paucigranulocytic inflammation and severe, treatment-refractory phenotypes (Ray & Kolls, 2017; Yamasaki, Okazaki, & Harada, 2022; Specjalski, Romantowski, & Niedoszytko, 2023). These candidate biomarkers were primarily reported in translational and experimental contexts and were not presented as routine clinical decision-making markers. A comparative summary of biomarker ranges and diagnostic utility is provided in Table 1.

Biological Treatments

Biological Drugs in Type 2 High Asthma

Across the reviewed sources, FDA-approved biologics reported for severe asthma included omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab, and tezepelumab (D'Aiuto et al., 2025). Key targets, indications, and dosing characteristics are summarized in Table 2.

Omalizumab (Anti-IgE):

Omalizumab eligibility in the reviewed studies commonly included age ≥ 6 years, allergic asthma with documented sensitization to inhaled allergens, and baseline IgE within 30–700 IU/mL (extended up to 1500 IU/mL in selected protocols). Administration was reported as subcutaneous dosing every 2–4 weeks, determined by IgE and body weight (Casale et al., 2019; Pongdee & Li, 2025).

Clinical trials and guideline oriented sources have reported reductions in exacerbations and oral corticosteroid requirements, as well as improvements in patient-reported outcomes, in eligible populations (Agache et al., 2020; Hoque & Nayak, 2025).

Mepolizumab (Anti-IL-5):

Mepolizumab was reported for severe eosinophilic asthma (age ≥ 6 years) with blood eosinophils ≥ 150 cells/ μ L, frequent exacerbations, or OCS dependency, with a commonly cited regimen of 100 mg subcutaneously every 4 weeks (Miyokawa et al., 2020).

DREAM and SIRIUS were reported to demonstrate reductions in exacerbations and OCS dose requirements in populations with eosinophilic severe asthma, with clinical improvement observed during early follow-up (Ortega et al., 2016).

Reslizumab (Anti-IL-5):

Reslizumab was reported as an intravenous anti-IL-5 therapy (typically age ≥ 18 years) administered at 3 mg/kg every 4 weeks (Hom & Pisano, 2017).

Phase 3 trials reported reductions in exacerbations and improvements in lung function and symptom scores in patients with blood eosinophils $\geq 400/\mu\text{L}$, with limited benefit reported below this threshold (Castro et al., 2015).

Long-term studies described sustained efficacy with safety considerations related to infusion-based administration (Murphy et al., 2017).

Benralizumab:

Benralizumab was reported for severe eosinophilic asthma (age ≥ 12 years) with blood eosinophils $\geq 150/\mu\text{L}$, administered subcutaneously at 30 mg every 4 weeks for the first three doses, then every 8 weeks (FitzGerald et al., 2016; GINA, 2025).

SIROCCO, CALIMA, and ZONDA were reported to demonstrate reductions in exacerbations and OCS use, with lung function improvements in severe eosinophilic asthma cohorts (Bleecker et al., 2016; Nair et al., 2017).

Dupilumab (Anti-IL-4R α):

Dupilumab was reported for moderate-to-severe eosinophilic asthma or OCS-dependent asthma (age ≥ 6 years), with adult dosing commonly described as a 600 mg loading dose followed by 300 mg every 2 weeks (Food & Administration, 2020; GINA, 2025).

LIBERTY ASTHMA QUEST and VENTURE were reported to show exacerbation reductions and improvements in lung function, with subgroup analyses reporting greater response in patients with higher baseline FeNO and eosinophils (Castro et al., 2018; Rabe et al., 2018; Wenzel et al., 2016).

Tezepelumab (Anti-TSLP):

Tezepelumab was reported for the treatment of severe asthma (in patients aged ≥ 12 years), regardless of baseline phenotype, administered subcutaneously at a dose of 210 mg every 4 weeks (Menzies-Gow et al., 2021).

PATHWAY and NAVIGATOR were reported to show reductions in exacerbations across biomarker strata, including patients with lower eosinophil counts, and DESTINATION reported sustained efficacy and safety during longer follow-up (Corren et al., 2023; Corren et al., 2017; Menzies-Gow et al., 2021; Menzies-Gow et al., 2023).

Reductions in multiple biomarkers (eosinophils, FeNO, IgE, IL-5/IL-13-related markers, periostin) were reported in treated cohorts (Corren et al., 2022). The targets, indications, and dosing characteristics of biologic therapies used in type 2 high asthma are detailed in Table 2.

Biological Treatment Alternative Approaches in Type 2-Low/Non-Type 2 Asthma

Studies addressing Type 2-low severe asthma reported evaluation of adjunctive and alternative strategies including long-term macrolide therapy, PDE-4 inhibition, CXCR2 antagonism, cytokine pathway inhibitors (e.g., IL-17/TNF- α -targeted approaches), and microbiota-directed interventions (Ricciardolo, Carriero, & Bertolini, 2021). Findings from these approaches are summarized in Table 3.

Alarmin Targeted Therapies (Tezepelumab)

Trial programs (PATHWAY, NAVIGATOR) reported tezepelumab-associated reductions in exacerbations across biomarker-defined subgroups, including low eosinophil strata (Corren et al., 2023; Menzies-Gow et al., 2021).

Antibiotic and Anti-inflammatory Approaches

The AMAZES trial reported that azithromycin 500 mg three times weekly for 48 weeks reduced exacerbation frequency

and improved quality of life in adults with uncontrolled asthma, including Type 2-low phenotypes (Peter G Gibson et al., 2017; P. G. Gibson et al., 2019).

Small Molecule Inhibitors

Mechanism-focused and phase 2 studies reported evaluation of PDE-4 inhibitors (e.g., roflumilast) and CXCR2 antagonists (e.g., AZD5069), with reported biological effects and variable clinical endpoints (Bardin, Kanniss, Gauvreau, Bredenbröker, & Rabe, 2015). with reported biological effects and variable clinical endpoints (O'Byrne et al., 2016). IL-17 and TNF- α inhibitors were reported in clinical investigations with inconsistent efficacy and safety constraints (W. W. Busse et al., 2013).

Microbiota-Based Approaches

Studies reported associations between airway/gut microbiome dysbiosis and Type 2-low asthma, and described investigations of probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation; clinical evidence was reported as limited and largely preclinical/early-stage (Holguin et al., 2020; Valverde-Molina & García-Marcos, 2023; Zhang, Zheng, Luo, & Sun, 2024). Alternative treatment options evaluated in the type 2 low asthma phenotype, along with the clinical study findings of these approaches, are summarized in Table 3.

Future Treatment Approaches

Across the reviewed literature, future directions included epigenetic modulators (e.g., HDAC/DNA methylation regulators), microbiome-directed strategies, JAK inhibitors, gene/RNA-based therapies, and next-generation monoclonal antibodies targeting IL-33/ST2, OX40L, and other immune pathways. Development stage summaries are presented in Table 4 (Ouyang, Su, Quan, Xiong, & Lai, 2023).

Epigenetic Modulators (HDAC inhibitors, DNA methylation regulators)

Studies described HDAC inhibitors and DNA methylation regulators in preclinical and early-phase contexts, including approaches involving microRNA and localized delivery concepts (Ouyang et al., 2023).

Microbiome-Based Interventions

Recent reviews and emerging studies reported evaluation of microbiome modulation strategies (probiotics/prebiotics/synbiotics/FMT) with ongoing clinical investigation in asthma-related outcomes (Kau, Rosen, & Rosas-Salazar, 2024; Kim & Bunyavanich, 2025).

JAK Inhibitors (drugs that target the JAK-STAT signaling pathway)

Reports described evaluation of oral JAK inhibitors (e.g., tofacitinib (Kravčenia & Mašlanka, 2024), baricitinib (Kwon et al., 2023; Makabe et al., 2024), and upadacitinib (Blockmans et al., 2025)) in severe, treatment-refractory asthma research contexts, informed by clinical use in other immune-mediated diseases (Georas, Donohue, Connolly, & Wechsler, 2021; Matucci, Vivarelli, Nencini, Maggi, & Vultaggio, 2021).

Gene and RNA-Based Therapies

The preclinical literature has described gene editing and RNA-based platforms for modulating key inflammatory drivers and airway remodeling pathways (Ajaykumar et al., 2025; Kumagai et al., 2024; Yuan, Yang, Gao, Wang, & Li, 2025).

Next Generation Monoclonal Antibodies (IL-33, TSLP, OX40L targeted)

Ongoing research continues to explore novel monoclonal antibodies directed against IL-33, its receptor ST2, TSLP, IL-23, and the prostaglandin D2 receptor (CRTh2). IL-33, together with its receptor ST2, plays a central role in amplifying Type 2 inflammation. Acting synergistically with

Table 1 Biomarkers in Severe Asthma

Biomarker	Normal Value Range	In Severe Asthma	Clinical Benefits	Diagnostic Value
Serum Eosinophil Count	<150 cells/ μ L	\geq 150–300 cells/ μ L usually indicates T2-high asthma	It is decisive in the decision to prescribe biological therapy (anti-IL-5 and anti-IL-5R). It confirms the diagnosis of eosinophilic asthma. It is affected by infections and steroid use.	Sensitivity: 72% Specificity: 69%
Sputum Eosinophil Ratio	<1–2%	\geq 2–3% often indicates eosinophilic inflammation.	Directly reflects airway inflammation; useful in monitoring steroid response. Laboratory evaluation is limited due to the difficulty in obtaining samples.	Sensitivity: 85% Specificity: 85%
Total Serum IgE	<100 IU/mL	\geq 100–150 IU/mL is a marker for atopic asthma	It is used for the diagnosis of allergic asthma and eligibility for omalizumab. It is affected by age and many chronic conditions.	Sensitivity: 50% Specificity: 60%
Fractional Expiratory Nitric Oxide (FeNO)	<25 ppb	In type 2 high asthma, it is often \geq 25 ppb	It predicts response to systemic and inhaled steroid therapy and is a guide for selecting biological drugs. It is a suitable guide for anti-IL-4 and anti-IL-13R therapies.	Sensitivity: 75% Specificity: 65%
Serum Periostin	4–50 ng/mL	\geq 25 ng/mL T2 is associated with inflammation	Next-generation biomarker guides treatments like Dupilumab. Indicates IL-13 activity.	Sensitivity: 69% Specificity: 75%

Table 2. Biological Drugs in Type 2 High-Severe Asthma

Biological Medicine	Indication	Biomarker	Target	Application Age	Application Dosage
Omalizumab	Allergic asthma (IgE-mediated) Food allergy Chronic idiopathic urticaria Chronic rhinosinusitis with nasal polyps	Serum IgE (30-1500 IU/mL), skin test/IgE positive	IgE	≥6 years old	150–375 mg SC, every 2–4 weeks, depending on serum IgE level and patient weight
Mepolizumab	Eosinophilic severe asthma COPD Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis Hypereosinophilic syndrome Chronic rhinosinusitis with nasal polyps	Blood eosinophil ≥150 cells/μL	IL-5	≥6 years old	100 mg SC, every 4 weeks
Reslizumab	Eosinophilic severe asthma	Blood eosinophil ≥400 cells/μL	IL-5	≥18 years old	3 mg/kg IV, every 4 weeks
Benralizumab	Severe eosinophilic asthma Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	Blood eosinophil ≥150 cells/μL	IL-5Rα (eosinophil apoptosis)	≥12 years old	30 mg SC, first 3 doses every 4 weeks, then every 8 weeks
Dupilumab	Type 2 high asthma (eosinophilia and FeNO high) COPD Chronic rhinosinusitis with nasal polyps Atopic dermatitis Prurigo nodularis	Blood eosinophil ≥150 cells/μL, FeNO ≥25 ppb	IL-4Rα (IL-4 and IL-13 blockade)	≥12 years old	200 or 300 mg SC, every 2 weeks

	Eosinophilic esophagitis				
Tezepelumab	Severe asthma (T2-high and T2-low)	No specific biomarker required	TSLP (Alarmin)	≥12 years old	SC, every 4 weeks

Table 3. Treatment Approaches in Type 2 Low Asthma

Treatment Approach	Targeted Pathway	Indication/Subtype	Clinical Studies
Tezepelumab	Alarmin (TSLP) inhibition	Type 2 High and Type 2 Low Asthma	NAVIGATOR, PATHWAY
Azithromycin (Macrolide)	Neutrophilic inflammation suppression	Type 2 Low Asthma (Neutrophilic)	AMAZES
PDE-4 Inhibitors	IL-6, TNF- α suppression	Type 2 Low Asthma (Neutrophilic)	Phase 2 Studies
Small Molecule Inhibitors	IL-6, IL-17, TNF- α inhibition	Steroid-resistant, Type 2 Low Asthma	Preclinical/Phase 1-2 Studies
Microbiota Modulators	Microbial balance regulation	Type 2 Low (Microbiota disorder)	Preclinical studies

Table 4. Future Treatment Approaches

Treatment Approach	Targeted Molecular Pathway	Potential Endotype	Clinical Stage
Epigenetic Modulators	HDAC, DNA methylation	Steroid-resistant asthma	Preclinical/Phase I
Microbiome-Targeted Agents	Gut-lactoflora imbalances	Type 2 low asthma	Preclinical
JAK Inhibitors	JAK-STAT signaling pathway	Type 2 high and low asthma	Phase II/III
Next-Generation Monoclonal Antibodies	IL-33, TSLP, OX40L	Type 2 high asthma	Phase II
T Cell Signaling Blockers	TCR, CD28, CTLA-4	Type 2 low asthma	Preclinical

TSLP, IL-33 promotes the release of IL-13 from ILC2s and mast cells, thereby enhancing airway hyperresponsiveness (Chheang et al., 2022).

Itepekimab, an anti-IL-33 antibody, has demonstrated meaningful clinical benefits in patients with severe asthma, including reductions in exacerbation frequency, improved lung function, and enhanced quality of life, in a phase 2 randomized controlled trial (Wechsler et al., 2021). Similarly, Astegolimab, an IgG2 monoclonal antibody targeting the ST2 receptor, has been shown to reduce annual exacerbation rates in adult patients irrespective of eosinophil levels (Kelsen et al., 2021).

The IL-23 pathway, known to stimulate Th2 cytokine production and eosinophil proliferation, has also been investigated. The anti-IL-23p19 monoclonal antibody Risankizumab was assessed in a phase 2a placebo-controlled trial. However, it demonstrated no significant advantage over placebo in reducing asthma exacerbations (Brightling, Nair, Cousins, Louis, & Singh, 2021).

The prostaglandin D2 receptor 2 (CRTh2), which is elevated in bronchoalveolar lavage fluid and bronchial submucosa, drives the activation of multiple Type 2-related cells and cytokines. The CRTh2 antagonist Fevipiprant underwent evaluation in a large phase 3, double-blind, placebo-controlled study of patients with severe asthma. Unfortunately, it failed to show superiority over placebo in reducing exacerbation frequency, improving asthma control, or enhancing lung function (Christopher E. Brightling et al., 2021).

The OX40L-OX40 pathway has recently garnered interest, with elevated OX40L expression observed in the lamina propria of individuals with asthma (Xue et al., 2021). Dendritic cells, B lymphocytes, NK cells, and macrophages are important sources of OX40L, often upregulated in steroid-resistant asthma. Elevated OX40L levels correlate with serum IL-6, TSLP, IgE, eosinophil, and neutrophil counts. Monoclonal antibodies targeting OX40L have been found to

reduce serum IgE and sputum eosinophils but do not alter bronchial hyperresponsiveness or systemic eosinophilia (G. Gauvreau et al., 2014).

Mast Cell Targeted Drugs

Mast cells are central players in asthma pathogenesis, and recent interest has focused on tyrosine kinase inhibitors that target mast cell-associated signaling pathways.

Masitinib, a multi-kinase inhibitor that blocks mast cell activity and platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) signaling, was evaluated in a placebo-controlled study of patients with severe, steroid-dependent asthma. The drug reduced exacerbation frequency by 35%, suggesting a meaningful benefit independent of Type 2 inflammatory status (Davidescu et al., 2022).

Imatinib, which acts via a similar mechanism, has also been investigated in patients with severe asthma. In a placebo-controlled trial, imatinib significantly improved airway hyperresponsiveness. However, adverse effects, including hypophosphatemia, metabolic disturbances, and muscle cramps, limited its therapeutic potential (Cahill et al., 2017).

T-Cell Signaling Blockers (Agents targeting the TCR, CD28, CTLA-4 pathways)

Preclinical and mechanistic studies described immune checkpoint/co-stimulation pathways (TCR, CD28, CTLA-4) as targets in asthma-related inflammation, with experimental evidence supporting investigation of these pathways (Fu et al., 2004; Esensten et al., 2016; Heijink & Van Oosterhout, 2006). Future molecular targets and their development stages in the treatment of severe asthma are systematically presented in Table 4.

Conclusions

Severe asthma continues to pose a significant global health challenge, despite substantial advances in pharmacological and biological therapies (Hoque & Nayak, 2025). Although

high-dose ICS and LABA combinations remain the foundation of treatment, a considerable proportion of patients persist with uncontrolled symptoms, frequent exacerbations, and reduced quality of life (Khurana, Bush, & Holguin, 2020). This underscores the complexity of severe asthma and highlights the importance of understanding its heterogeneous nature.

The introduction of biologic therapies has clearly transformed the clinical management of Type 2-high asthma (D'Aiuto et al., 2025). Targeted inhibition of pathways involving IgE, IL-5, IL-5R, IL-4, and IL-13 has led to meaningful clinical benefits, including reductions in exacerbation rates and systemic corticosteroid use, as well as improvements in lung function and symptom control. However, these successes emphasize an equally important challenge: Accurately identifying the subgroup of patients who derive the greatest benefit from each biologic agent.

Biomarkers such as blood eosinophils, FeNO, serum IgE, and periostin serve as critical tools in this decision-making process; however, each has its limitations (D'Amato et al., 2025; Fouka et al., 2022; Oppenheimer et al., 2022). Their variability across patients and within the same patient over time, as well as their sensitivity to infections, steroid exposure, and environmental triggers, complicate their interpretation. Consequently, treatment response remains unpredictable in a subset of patients, highlighting the need for more robust and dynamic biomarker panels capable of capturing the multifaceted biology of severe asthma (Soendergaard et al., 2025).

A greater challenge lies within the Type 2-low asthma population, which remains the most therapeutically underserved group. Characterized by neutrophilic, paucigranulocytic, or mixed inflammatory patterns, this endotype often shows poor response to currently available biologics. The limited efficacy of IL-5, IL-4/13, and IgE-targeted agents in this subgroup reflects the involvement of alternative pathways, including IL-17, TNF- α , and epithelial barrier dysfunction. Tezepelumab, a TSLP inhibitor, is the first biologic to demonstrate efficacy across a broad range of

biomarkers, offering new prospects for patients with Type 2-low asthma. However, the absence of validated biomarkers for this group significantly restricts precise patient selection and prediction of treatment benefit (D'Amato et al., 2025; C. Pelaia et al., 2021; Plichta, Kuna, & Panek, 2023).

Future research should prioritize comprehensive endotyping approaches that integrate genomic, transcriptomic, proteomic, and metabolomic platforms. Multi-omic analyses may help uncover novel inflammatory signatures and guide the development of individualized therapies (Ouyang, Su, Quan, Xiong, & Lai, 2023). Additionally, the role of airway microbiota, epithelial barrier integrity, and epigenetic modifications is increasingly recognized, suggesting new therapeutic possibilities that extend beyond classical cytokine pathways. Innovative approaches such as JAK inhibitors, IL-33/ST2 pathway modulators, GATA-3 inhibitors, and gene- or RNA-based therapies hold promise, particularly for patients with steroid-resistant or biologic-refractory disease (Georas, Donohue, Connolly, & Wechsler, 2021; Matucci, Vivarelli, Nencini, Maggi, & Vultaggio, 2021).

There is also a growing need to address the practical challenges in managing asthma in real-world settings. Factors such as treatment adherence, inhaler technique, comorbid conditions (e.g., obesity, gastroesophageal reflux disease, chronic rhinosinusitis), and environmental exposures influence disease severity and may complicate treatment outcomes. Incorporating structured assessment tools, standardized algorithms for biologic selection, and longitudinal biomarker monitoring could improve therapeutic precision.

Emerging c-Kit inhibitors with improved safety profiles are under development. Preliminary results from studies in patients with urticaria suggest favorable tolerability and potential applicability in severe asthma (Israel et al., 2021). These agents may represent a new generation of mast cell-directed therapies with broader clinical utility.

Th2 lymphocytes are key orchestrators of both asthma initiation and progression, as well as in other allergic disorders. Accordingly, inhibition of Th2 signaling pathways has been proposed as a therapeutic strategy.

Activation of T cells is initiated by the interaction between antigen-presenting cells and the T-cell receptor (TCR). Regulatory T cells (Tregs) normally suppress inappropriate immune responses to allergens and self-antigens, but their function may be impaired in asthma. The CD28 co-stimulatory pathway plays a crucial role in the activation of naïve T cells. Experimental studies in mice demonstrated that CD28 stimulation increases Foxp3 expression while diminishing the suppressive capacity of Tregs, suggesting that blocking CD28 signaling could be beneficial in asthma (Fu et al., 2004).

The inhibitory receptor CTLA-4 (CD152) provides negative signals by binding CD80 and CD86, thereby counterbalancing T-cell activation. Enhancing CTLA-4 signaling while blocking CD28 costimulation may suppress pathogenic T-cell responses, leading to reduced airway inflammation (Esensten, Helou, Chopra, Weiss, & Bluestone, 2016; Heijink & Van Oosterhout, 2006).

The increasing frequency of steroid-resistant asthma phenotypes necessitates the development of new and innovative treatment approaches. In this regard, focus has been placed on epigenetic modulators (e.g., histone deacetylase inhibitors), microbiome-targeting agents, Janus kinase (JAK) inhibitors, and next-generation monoclonal antibodies targeting T-cell signaling pathways. Integrating genomic and transcriptomic analyses into clinical practice will enable more effective and safe use of these molecules in targeted patient groups (Esensten, Helou, Chopra, Weiss, & Bluestone, 2016).

Future asthma management is moving toward precision medicine, integrating clinical, molecular, and biomarker data to guide therapy. Strategies such as epigenetic modulation, microbiome-targeted treatments, JAK inhibitors, gene- and

RNA-based therapeutics, and novel biologics are expected to significantly reshape the therapeutic landscape (Ajaykumar et al., 2025; Kumagai et al., 2024; Yuan, Yang, Gao, Wang, & Li, 2025). As these approaches progress through clinical development, they hold the promise of providing more effective, durable, and patient-specific options, especially for individuals with severe and biologically resistant asthma.

It features a scientific discussion section that covers clinical implications, limitations, biomarker discussions, treatment selection, research needs, and future implications. It can be used without references (Ouyang, Su, Quan, Xiong, & Lai, 2023).

In conclusion, although the past decade has witnessed remarkable progress in understanding and treating severe asthma, significant gaps in knowledge and treatment remain. Expanding the biomarker landscape, refining phenotypic and endotypic classification, and developing next-generation therapeutics will be essential to achieving optimal outcomes. Ultimately, an integrated precision medicine approach combining molecular insights, clinical characteristics, and patient-specific factors offers the greatest promise for transforming care and providing durable disease control in even the most severe and treatment-resistant forms of asthma.

References

- Agache, I., Beltran, J., Akdis, C., Akdis, M., Canelo-Aybar, C., Canonica, G. W., . . . Del Giacco, S. (2020). Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines-recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*, 75(5), 1023-1042.
- Ajaykumar, C. B., Rajkumar, S., Suresh, B., Birappa, G., Gowda, D. A. A., Jayachandran, A., . . . Ramakrishna, S. (2025). Chapter Five - Advances in applications of the CRISPR/Cas9 system for respiratory diseases. In V. Singh (Ed.), *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vol. 210, pp. 127-147): Academic Press.
- Bardin, P., Kanniess, F., Gauvreau, G., Bredenbröker, D., & Rabe, K. (2015). Roflumilast for asthma: efficacy findings in mechanism of action studies. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 35, S4-S10.
- Bleecker, E. R., FitzGerald, J. M., Chanez, P., Papi, A., Weinstein, S. F., Barker, P., . . . Werkström, V. (2016). Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 388(10056), 2115-2127.
- Blockmans, D., Penn, S. K., Setty, A. R., Schmidt, W. A., Rubbert-Roth, A., Hauge, E. M., . . . Merkel, P. A. (2025). A Phase 3 Trial of Upadacitinib for Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*, 392(20), 2013-2024. doi:10.1056/NEJMoa2413449
- Brightling, C. E., Gaga, M., Inoue, H., Li, J., Maspero, J., Wenzel, S., . . . Bleecker, E. R. (2021). Effectiveness of fevipiprant in reducing exacerbations in patients with severe asthma (LUSTER-1 and LUSTER-2): two phase 3 randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(1), 43-56. doi:10.1016/S2213-2600(20)30412-4
- Brightling, C. E., Nair, P., Cousins, D. J., Louis, R., & Singh, D. (2021). Risankizumab in severe asthma—a phase 2a, placebo-controlled trial. *New England journal of medicine*, 385(18), 1669-1679.
- Busse, W. W., Holgate, S., Kerwin, E., Chon, Y., Feng, J., Lin, J., & Lin, S. L. (2013). Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 188(11), 1294-1302. doi:10.1164/rccm.201212-2318OC
- Busse, W. W., Wenzel, S. E., Casale, T. B., FitzGerald, J. M., Rice, M. S., Daizadeh, N., . . . Rowe, P. J. (2021). Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(10), 1165-1173.
- Cahill, K. N., Katz, H. R., Cui, J., Lai, J., Kazani, S., Crosby-Thompson, A., . . . DiMango, E. (2017). KIT inhibition by imatinib in patients with severe refractory asthma. *New England journal of medicine*, 376(20), 1911-1920.
- Casale, T. B., Luskin, A. T., Busse, W., Zeiger, R. S., Trzaskoma, B., Yang, M., . . . Chipps, B. E. (2019). Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(1), 156-164. e151.
- Castro, M., Corren, J., Pavord, I. D., Maspero, J., Wenzel, S., Rabe, K. F., . . . FitzGerald, J. M. (2018). Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *New England journal of medicine*, 378(26), 2486-2496.
- Castro, M., Zangrilli, J., Wechsler, M. E., Bateman, E. D., Brusselle, G. G., Bardin, P., . . . Korn, S. (2015). Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel,

double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(5), 355-366.

Corren, J., Menzies-Gow, A., Chupp, G., Israel, E., Korn, S., Cook, B., . . . Molfino, N. A. (2023). Efficacy of tezepelumab in severe, uncontrolled asthma: pooled analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR clinical trials. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 208(1), 13-24.

Corren, J., Parnes, J. R., Wang, L., Mo, M., Roseti, S. L., Griffiths, J. M., & van der Merwe, R. (2017). Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *New England journal of medicine*, 377(10), 936-946.

Corren, J., Pham, T. H., Garcia Gil, E., Sařapa, K., Ren, P., Parnes, J. R., . . . Griffiths, J. M. (2022). Baseline type 2 biomarker levels and response to tezepelumab in severe asthma. *Allergy*, 77(6), 1786-1796.

D'Aiuto, V., Mormile, I., Granata, F., Romano, A., Della Casa, F., Mignogna, G., . . . Rossi, F. W. (2025). Eosinophil-driven vs. eosinophil-associated severe asthma: Practical implications for target treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(4), 1729.

D'Amato, M., Pastore, D., Lupia, C., Candia, C., Bruni, A., Garofalo, E., . . . Vatrella, A. (2025). Biologic Therapy in Severe Asthma: A Phenotype-Driven and Targeted Approach. *Journal of Clinical Medicine*, 14(13), 4749.

Davidescu, L., Ursol, G., Korzh, O., Deshmukh, V., Kuryk, L., Nortje, M.-M., . . . Israel, E. (2022). Efficacy and safety of masitinib in corticosteroid-dependent severe asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of asthma and allergy*, 737-747.

Esensten, J. H., Helou, Y. A., Chopra, G., Weiss, A., & Bluestone, J. A. (2016). CD28 Costimulation: From Mechanism to Therapy. *Immunity*, 44(5), 973-988. doi:10.1016/j.immuni.2016.04.020

FitzGerald, J. M., Bleecker, E. R., Nair, P., Korn, S., Ohta, K., Lommatzsch, M., . . . Sproule, S. (2016). Benralizumab, an

anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 388(10056), 2128-2141.

Food, U., & Administration, D. (2020). DUPIXENT (dupilumab) prescribing information. Silver Spring, MA, USA: US Food and Drug Administration.

Fouka, E., Domvri, K., Gkakou, F., Alevizaki, M., Steiropoulos, P., Papakosta, D., & Porpodis, K. (2022). Recent insights in the role of biomarkers in severe asthma management. *Frontiers in medicine*, 9, 992565.

Gandhi, N. A., Bennett, B. L., Graham, N. M., Pirozzi, G., Stahl, N., & Yancopoulos, G. D. (2016). Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature reviews Drug discovery*, 15(1), 35-50.

Gauvreau, G., Boulet, L. P., Cockcroft, D., FitzGerald, J., Mayers, I., Carlsten, C., . . . Larché, M. (2014). OX 40L blockade and allergen-induced airway responses in subjects with mild asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 44(1), 29-37.

Gibson, P. G., Yang, I. A., Upham, J. W., Reynolds, P. N., Hodge, S., James, A. L., . . . Baraket, M. (2017). Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 390(10095), 659-668.

Gibson, P. G., Yang, I. A., Upham, J. W., Reynolds, P. N., Hodge, S., James, A. L., . . . Simpson, J. L. (2019). Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial. *ERJ Open Res*, 5(4). doi:10.1183/23120541.00056-2019

GINA. (2025). Global Initiative for Asthma, reprinted with permission. www.ginasthma.org.

Guida, G., Bagnasco, D., Carriero, V., Bertolini, F., Ricciardolo, F. L. M., Nicola, S., . . . Canonica, G. W. (2022). Critical evaluation of asthma biomarkers in clinical practice. *Frontiers in medicine*, 9, 969243.

Hachim, M. Y., Elemam, N. M., Ramakrishnan, R. K., Hachim, I. Y., Salameh, L., Mahboub, B., . . . Hamid, Q. (2020). Confounding patient factors affecting the proper interpretation of the periostin level as a biomarker in asthma development. *Journal of asthma and allergy*, 23-37.

Heijink, I., & Van Oosterhout, A. (2006). Strategies for targeting T-cells in allergic diseases and asthma. *Pharmacology & therapeutics*, 112(2), 489-500.

Hiday, R. (2025). Asthma Guideline Updates. Accessed: Jan, 8.

Holguin, F., Cardet, J. C., Chung, K. F., Diver, S., Ferreira, D. S., Fitzpatrick, A., . . . Bush, A. (2020). Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*, 55(1). doi:10.1183/13993003.00588-2019

Hom, S., & Pisano, M. (2017). Reslizumab (Cinqair): an interleukin-5 antagonist for severe asthma of the eosinophilic phenotype. *Pharmacy and Therapeutics*, 42(9), 564.

Hoque, F., & Nayak, R. (2025). Focused Overview of the 2024 Global Initiative for Asthma Guidelines. *APIK Journal of Internal Medicine*, 13(1), 4-12.

Israel, E., Denlinger, L. C., Bacharier, L. B., LaVange, L. M., Moore, W. C., Peters, M. C., . . . Noel, P. (2021). PrecISE: Precision Medicine in Severe Asthma: an adaptive platform trial with biomarker ascertainment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(5), 1594-1601.

Janson, C., Bjermer, L., Lehtimäki, L., Kankaanranta, H., Karjalainen, J., Altraja, A., . . . Hellgren, J. (2022). Eosinophilic airway diseases: basic science, clinical manifestations and

future challenges. *European Clinical Respiratory Journal*, 9(1), 2040707.

Kau, A. L., Rosen, A. L., & Rosas-Salazar, C. (2024). Can Therapeutic Targeting of the Human Microbiome Influence Asthma Management? A Pro/Con Debate. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 12(4), 863-869. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.12.053>

Kelsen, S. G., Agache, I. O., Soong, W., Israel, E., Chupp, G. L., Cheung, D. S., . . . Brightling, C. E. (2021). Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*, 148(3), 790-798. doi:10.1016/j.jaci.2021.03.044

Khurana, S., Bush, A., & Holguin, F. (2020). Management of severe asthma: summary of the European Respiratory Society/American Thoracic Society task force report. *Breathe*, 16(2), 200058.

Kim, Y. J., & Bunyavanich, S. (2025). Microbial influencers: the airway microbiome's role in asthma. *The Journal of Clinical Investigation*, 135(4).

Kravčenia, B., & Mašlanka, T. (2024). Mycophenolate Mofetil, an Inhibitor of Inosine Monophosphate Dehydrogenase, and Tofacitinib, a Janus Kinase Inhibitor, Attenuate Airway Inflammation and Hyperresponsiveness in a Mouse Model of Allergic Asthma. *Molecules*, 29(22). doi:10.3390/molecules29225293

Kumagai, T., Iwata, A., Furuya, H., Kato, K., Okabe, A., Toda, Y., . . . Nakajima, H. (2024). A distal enhancer of GATA3 regulates Th2 differentiation and allergic inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 121(27), e2320727121. doi:10.1073/pnas.2320727121

Kuruvilla, M. E., Lee, F. E.-H., & Lee, G. B. (2019). Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 56, 219-233.

- Kwon, O., Senna, M. M., Sinclair, R., Ito, T., Dutronc, Y., Lin, C. Y., . . . King, B. (2023). Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata over 52 Weeks of Continuous Therapy in Two Phase III Trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *Am J Clin Dermatol*, 24(3), 443-451. doi:10.1007/s40257-023-00764-w
- Lugogo, N. L., & Akuthota, P. (2021). Type 2 biomarkers in asthma: yet another reflection of heterogeneity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(3), 1276-1277.
- Makabe, K., Okada, H., Tachibana, N., Ishikura, H., Ito, N., Tanaka, M., . . . Saito, T. (2024). Baricitinib ameliorates inflammatory and neuropathic pain in collagen antibody-induced arthritis mice by modulating the IL-6/JAK/STAT3 pathway and CSF-1 expression in dorsal root ganglion neurons. *Arthritis Res Ther*, 26(1), 121. doi:10.1186/s13075-024-03354-1
- Matucci, A., Vivarelli, E., Nencini, F., Maggi, E., & Vultaggio, A. (2021). Strategies Targeting Type 2 Inflammation: From Monoclonal Antibodies to JAK-Inhibitors. *Biomedicines*, 9(10), 1497. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/10/1497>
- Menzies-Gow, A., Corren, J., Bourdin, A., Chupp, G., Israel, E., Wechsler, M. E., . . . Bowen, K. (2021). Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *New England journal of medicine*, 384(19), 1800-1809.
- Menzies-Gow, A., Mansur, A. H., & Brightling, C. E. (2020). Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management. *European Respiratory Journal*, 55(3).
- Menzies-Gow, A., Wechsler, M. E., Brightling, C. E., Korn, S., Corren, J., Israel, E., . . . Nguyen, T. T. D. (2023). Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 11(5), 425-438. doi:10.1016/S2213-2600(22)00492-1
- Miyokawa, R., Kivler, C., Louie, S., Godor, D., Tan, L., & Kenyon, N. (2020). Self-administered mepolizumab in the management of severe asthma: usability and patient acceptance. *Patient preference and adherence*, 1669-1682.
- Murphy, K., Jacobs, J., Bjermer, L., Fahrenholz, J. M., Shalit, Y., Garin, M., . . . Castro, M. (2017). Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with eosinophilic asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 5(6), 1572-1581. e1573.
- Murugesan, N., Saxena, D., Dileep, A., Adrish, M., & Hanania, N. A. (2023). Update on the role of FeNO in asthma management. *Diagnostics*, 13(8), 1428.
- Nair, P., Wenzel, S., Rabe, K. F., Bourdin, A., Lugogo, N. L., Kuna, P., . . . Goldman, M. (2017). Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *New England journal of medicine*, 376(25), 2448-2458.
- O'Byrne, P. M., Metev, H., Puu, M., Richter, K., Keen, C., Uddin, M., . . . Nair, P. (2016). Efficacy and safety of a CXCR2 antagonist, AZD5069, in patients with uncontrolled persistent asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(10), 797-806. doi:10.1016/S2213-2600(16)30227-2
- Oppenheimer, J., Hoyte, F. C., Phipatanakul, W., Silver, J., Howarth, P., & Lugogo, N. L. (2022). Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 129(2), 169-180.
- Ortega, H. G., Yancey, S. W., Mayer, B., Gunsoy, N. B., Keene, O. N., Bleecker, E. R., . . . Pavord, I. D. (2016). Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(7), 549-556.
- Ouyang, L., Su, G., Quan, J., Xiong, Z., & Lai, T. (2023). Emerging roles and therapeutic implications of HDAC2 and

IL-17A in steroid-resistant asthma. *Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine*, 1(2), 108-112. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.04.003>

Pavord, I. D., Deniz, Y., Corren, J., Casale, T. B., FitzGerald, J. M., Izuahara, K., . . . Harel, S. (2023). Baseline FeNO independently predicts the dupilumab response in patients with moderate-to-severe asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 11(4), 1213-1220. e1212.

Pelaia, C., Pelaia, G., Crimi, C., Maglio, A., Armentaro, G., Calabrese, C., . . . Vatrella, A. (2022). Biological therapy of severe asthma with dupilumab, a dual receptor antagonist of interleukins 4 and 13. *Vaccines*, 10(6), 974.

Pelaia, C., Pelaia, G., Crimi, C., Maglio, A., Gallelli, L., Terracciano, R., & Vatrella, A. (2021). Tezepelumab: a potential new biological therapy for severe refractory asthma. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4369.

Pongdee, T., & Li, J. T. (2025). Omalizumab safety concerns. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 155(1), 31-35.

Rabe, K. F., Nair, P., Brusselle, G., Maspero, J. F., Castro, M., Sher, L., . . . Khan, A. (2018). Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *New England journal of medicine*, 378(26), 2475-2485.

Ramphul, M., Lo, D. K., & Gaillard, E. A. (2021). Precision medicine for paediatric severe asthma: current status and future direction. *Journal of asthma and allergy*, 525-538.

Ray, A., & Kolls, J. K. (2017). Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. *Trends in immunology*, 38(12), 942-954.

Ricciardolo, F. L., Carriero, V., & Bertolini, F. (2021). Which therapy for non-type (T) 2/T2-low asthma. *Journal of personalized medicine*, 12(1), 10.

Saglani, S., Lloyd, C. M., & Bush, A. (2019). Biology and assessment of airway inflammation. In *Kendig's Disorders of*

the Respiratory Tract in Children (pp. 101-119. e104): Elsevier.

Schoettler, N., & Strek, M. E. (2020). Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine. *Chest*, 157(3), 516-528.

Soendergaard, M. B., Hansen, S., Håkansson, K. E. J., von Bülow, A., Bjerrum, A. S., Schmid, J. M., . . . Bertelsen, B. B. (2025). Early Reduction of FeNO on Anti-IL5 Biologics Is Associated With Clinical Remission of Severe Asthma. *Allergy*, 80(4), 986-995.

Specjalski, K., Romantowski, J., & Niedoszytko, M. (2023). YKL-40 as a possible marker of neutrophilic asthma. *Frontiers in medicine*, 10, 1115938.

Valverde-Molina, J., & García-Marcos, L. (2023). Microbiome and Asthma: Microbial Dysbiosis and the Origins, Phenotypes, Persistence, and Severity of Asthma. *Nutrients*, 15(3), 486. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/3/486>

Wechsler, M. E., Ruddy, M. K., Pavord, I. D., Israel, E., Rabe, K. F., Ford, L. B., . . . Martincova, R. (2021). Efficacy and safety of itepekimab in patients with moderate-to-severe asthma. *New England journal of medicine*, 385(18), 1656-1668.

Wenzel, S., Castro, M., Corren, J., Maspero, J., Wang, L., Zhang, B., . . . Joish, V. N. (2016). Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *The Lancet*, 388(10039), 31-44.

Xue, M., Xu, S., Su, L., He, S., Wu, B., Ji, C., . . . Cai, G. (2021). Surfactant protein-A inhibits thymic stromal lymphopoietin-mediated T follicular helper cell differentiation and IgE production in asthma. *Clin Immunol*, 231, 108822. doi:10.1016/j.clim.2021.108822

Yamasaki, A., Okazaki, R., & Harada, T. (2022). Neutrophils and asthma. *Diagnostics*, 12(5), 1175.

Yoshihara, T., Morimoto, T., Hirata, H., Murayama, M., Nonaka, T., Tsukamoto, M., . . . Mawatari, M. (2023). Mechanisms of tissue degeneration mediated by periostin in spinal degenerative diseases and their implications for pathology and diagnosis: A review. *Frontiers in medicine*, 10, 1276900.

Yuan, X., Yang, L., Gao, J., Wang, B., & Li, Z. (2025). RNA modulation in asthma: unraveling the role of splicing and non-coding RNAs in disease pathogenesis. *J Asthma*, 62(5), 741-750. doi:10.1080/02770903.2024.2444305

Zhang, J., Zheng, X., Luo, W., & Sun, B. (2024). Cross-domain microbiomes: the interaction of gut, lung and environmental microbiota in asthma pathogenesis. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1346923.



Psychological Distress Level of Cigarette User Students at Samsun University

Received: 26/08/2025

Published: 31/12/2025

Doi: 10.71051/jnlm.1772318

Meryem Dilek Acar^{1*}, İlayda Elitok², Zeynep Yaren Aydın², Burak Emirhan Çalışkan², Nazlı Hilal Ertekin²

¹Department of Physiology, Samsun University Faculty of Medicine, Samsun, Türkiye

²Samsun University Faculty of Medicine, Samsun, Türkiye

*Corresponding author: drmeryemdilekacar@gmail.com

ABSTRACT

Free radicals caused by smoking lead to oxidative stress-induced damage in central nervous system. The aim of the research was to investigate the possible depression and anxiety levels that may develop as a result of smoking in undergraduate and graduate students at Samsun University. Depression and anxiety levels of 17-30 years old non-smoker (n=310, control group) and smoker (n=223) students were determined by the Kessler Psychological Distress Scale-K10. The Shapiro-Wilks test, the Independent Samples T-test, the One-Way ANOVA model were used for statistical analyses. Relationships between categorical features were examined by the Pearson chi-square test. The mean age of non-smoker students was 19,60 and the mean age of smoker students was 20,65. Smoking rate was higher in man students (P <.001). The average score of non-smokers and smokers were respectively 25,31 and 29,10 points, according to the K10 (P <.001). There were no significant linear relationship between age and psychological distress score in non-smokers (P =.188) and in smokers (P =.209). The duration (<2, 2-<5, ≥5 years) (P =.358) and the amount (<10, 10-<15, ≥15 cigarette/day) (P =.189) of smoking did not statistically effect psychological distress. When non-smokers and smokers were excluded who have risk factor for depression/anxiety, the scores of the remaining non-smokers (n=222) were statistically lower than the scores of smokers (n=99) (P

<.001). Probable well-being (32,4%) and probable mild mental illness (23,9%) were higher in non-smokers (n=222), while probable severe mental illness (45,5%) was higher in smokers (n=99), according to score ranges (P <.001). Probable moderate mental illness was detected with similar frequency in two groups. When different situations which may cause depression/anxiety were excluded, it was determined that smoking may cause depression and anxiety in students between the ages of 17-30.

Keywords: Anxiety, cigarette, depression, neurodegeneration

ÖZET

Sigara kaynaklı serbest radikaller, merkezi sinir sisteminde oksidatif stresin öncülük ettiği hasara neden olmaktadır. Çalışmanın amacı, Samsun Üniversitesi lisans ve lisansüstü öğrencilerinde, sigara kullanımı sonucu gelişmesi muhtemel depresyon ve anksiyete düzeylerinin araştırılmasıdır. 17-30 yaş aralığında, sigara içmeyen (n=310, kontrol grubu) ve sigara içen (n=223) öğrencilerin depresyon ve anksiyete düzeyleri, Kessler Psikolojik Sıkıntı Ölçeği-K10 kullanılarak tespit edildi. İstatistiksel analizlerde Shapiro-Wilks testi, Independent Samples T-testi, One-Way ANOVA modeli kullanıldı. Kategorik özellikler arasındaki ilişkiler Pearson ki-kare testiyle incelendi. Sigara içmeyen öğrencilerin yaş ortalamasının 19,60 ve sigara içen öğrencilerin yaş ortalamasının 20,65 olduğu saptandı. Sigara kullanım



oranınin erkek öğrencilerde daha fazla olduğu tespit edildi (P <.001). K10'na göre sigara içmeyen grupta ve sigara içen grupta puan ortalamasının sırasıyla 25,31 ve 29,10 olduğu saptandı (P <.001). Sigara içmeyenlerde (P =.188) ve sigara içenlerde (P =.209), yaş ile psikolojik sıkıntı puanı arasında anlamlı doğrusal bir ilişki bulunamadı. Sigara kullanım süre (<2 yıl, 2-<5 yıl, ≥5 yıl) (P =.358) ve miktarının (<10, 10-<15, ≥15 sigara/gün) (P =.189) psikolojik sıkıntıya istatistiksel olarak etkisinin olmadığı tespit edildi. Sigara içmeyen ve sigara içen gruplardan depresyon/anksiyete için risk faktörüne sahip olanlar çıkarıldığında, kalan sigara içmeyenlerin (n=222) puanı, sigara içenlerin (n=99) puanından istatistiksel olarak daha düşüktü (P <.001). Puan aralıklarına göre incelendiğinde, muhtemel iyilik hali (%32,4) ve muhtemel hafif ruhsal rahatsızlık (%23,9) sigara içmeyenlerde (n=222), muhtemel ağır ruhsal rahatsızlık (%45,5) ise sigara içenlerde (n=99) anlamlı düzeyde daha yüksek oranda saptandı (P <.001). Muhtemel orta düzeyde ruhsal rahatsızlık, iki grupta benzer sıklıkta saptandı. Depresyon/anksiyeteye sebep olabilecek farklı durumlar dışlandığında, 17-30 yaş aralığındaki öğrencilerde, sigaranın depresyon ve anksiyete gelişimine öncülük edebileceği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Anksiyete, depresyon, nörodejenerasyon, sigara

Introduction

The smoking rate is very high among young adults in most of the countries of the world (Sullman et al., 2020). Smoking causes the formation of free radicals/reactive oxygen species (ROS) (Seo et al., 2023). When the antioxidant defense system is insufficient to completely prevent the effects of these free radicals, the oxidative stress develops (Öğüt and Atay, 2012). The increased oxidative stress and inadequate plasma antioxidant mechanisms are important leading factors to depression and anxiety (Bhatt et al., 2020; Fedoce et al., 2018). Psychological distress is an emotional state of depression and anxiety. The symptoms of depression are constant sadness, loss of interest,

hopelessness and the anxiety defines as restlessness, panic, feeling of tension (Mirowsky and Ross, 2002).

Smoking can alter neurotransmitter signaling due to the neuroinflammation and nicotine as a cause of long years of smoking, also changes neurotransmitter release. Thus, smoking is associated with neuropsychiatric disorders such as depression and anxiety (Dome et al., 2010; Hahad et al., 2021; Munafò et al., 2010; Pasco et al., 2008). ATP deficiency because of mitochondrial functional impairment is also a result of oxidative stress, leading depression. There are also critical mechanisms developing during oxidative stress and cause depression including highly elevated glutamate release, decreased serotonin, tyrosine kinase B receptor dysfunction of brain derived neurotrophic factor (BDNF), defect of microbiota, hypothalamus-pituitary-adrenal axis disorder and dysregulation of adrenal cortex glucocorticoid release (Ji et al., 2023). Besides neuroinflammation, glutamate activity in the limbic system, decreased serotonin, increased glucocorticoid release are important factors also causing anxiety (Ariño-Braña et al., 2025; Bergink et al., 2004; Hahad et al., 2021; Majeed et al., 2024). The research was performed for investigating the results of smoking on the development depression and anxiety by excluding the other risk factors of depression/anxiety in 17-30 years old students at Samsun University.

Material and Method

The research was approved by The Clinical Research Ethics Committee of Samsun University (No: SUKEK-2023 5/2). The research project had supported by Tubitak 2209-A University Students Research Projects Support Program (No:1919B012217842). It was concluded that the number of samples required for the study was at least 220 for each group (type I error was 5%, the power of the test (1-β) was 95%) (Saki et al., 2021). Depression and anxiety levels of 17-30 years old non-smoker (n=310, control group) and smoker (n=223) students were determined by the Kessler Psychological Distress Scale-K10.

The K10 is a brief measurement survey for depression and anxiety (Eskin et al., 2021). The K10 was developed by Kessler from Harvard Medical School et al. in 2003. It consists of 10 non-specific items about psychological distress and aims to determine the levels of current depressive symptoms experienced by the interviewed individual in the last four weeks (Altun et al., 2019). It is a five-point likert-type scale ranging from 1 (always) to 5 (never). However, during the scoring the points were recorded as 1 = 5 points, 2 = 4 points, 3 = 3 points, 4 = 2 points, and 5 = 1 point. The lowest possible score is 10 and the highest is 50 (Gül, 2021). The scores of K10 scale were interpreted in four groups; probable well-being (10-19 score), probable mild mental disorder (20-24 points), probable moderate mental disorder (25-29 points), probable severe mental disorder (30-50 points) (Altun, 2018).

The data obtained by Google forms which did not show the names/e-mail addresses of the volunteer students. The data of the study was also obtained by the printed forms without names. The relationship between non-smoking/smoking and gender was compared (Table 1). Psychological distress scores were determined in case of non-smoking and smoking (Table 2). The relationship between age and psychological distress score of non-smokers/smokers was investigated (Table 3). The duration (<2, 2-<5, ≥5 years) and the amount (<10, 10-<15, ≥ 15 cigarette/day) of smoking were reported and their relationship with the K10 survey results was determined (Table 4, 5).

The survey results of both group were also investigated by excluding participants (non-smokers and smokers) who have risk factors for depression/anxiety. The risk factors of depression/anxiety are consuming alcohol (Boden et al., 2011), having serious chronic disease (such as cancer, diabetes, autoimmune disease, etc.) (Bortolato et al., 2017; Nerurkar, 2019; Roy and Lloyd, 2012; Scott et al., 2023), having first-degree relative with a psychiatric disorder (such as anxiety, depression, major depression, schizophrenia,

bipolar disorder) (Can et al., 2024; Rice, 2022), having fatal illness/death/loss from family member/close circle in last 12 months (Götze et al., 2018; Kamis et al., 2022; Özel and Özkan, 2020). The K10 scores of remaining non-smokers (n=222) and smokers (n=99) were compared (Table 6). These non-smokers and smokers were also compared according to K-10 scale score ranges (Table 7).

Statistical Analysis

Descriptive statistics of the measurements were calculated as mean, standard deviation (SD), median, 25th and 75th quartiles, number and % frequencies. The compliance of the numerical data of the research with normal distribution was examined with the Shapiro-Wilks test. The Independent Samples T-test was used to compare non-smoking and smoking groups' results and the One-Way ANOVA model was used to compare more than two categories. Relationships between categorical features were examined with the Pearson chi-square test. The statistical significance level was accepted as $P \leq 0.05$. SPSS (version 23) program was used for the calculations.

Results

Table 1. The relationship between non-smoking/smoking and gender. Smoking ratio was higher in man students when compared with female students ($P < .001$). The groups which are significantly different have completely different letters (such as a and b).

		Non-Smoking		Smoking		N	P
		N	%	N	%		
	Male	116a	37,4	126b	56,5	242	<.001
	Female	194a	62,6	97b	43,5		
Total		310		223		533	

Table 2. Psychological distress scores in case of non-smoking and smoking. The average score of smokers was higher than that of non-smokers according to the K10 ($P < .001$).

	N	Mean	SD	Percentiles			P
				25	Median	75	
Non-Smoking	310	25,31	8,523	19,00	24,00	30,00	<.001
Smoking	223	29,10	8,763	22,00	29,00	35,00	

Table 3. The relationship between age and psychological distress score in non-smokers and smokers. There were no significant linear relationship between age and psychological distress score in non-smokers ($P = .188$) and in smokers ($P = .209$).

Parameters		Score		
		R	N	P
Non-Smoking	Age	,075	310	.188
Smoking	Age	-,085	223	.209

Table 4. The relationship between duration of smoking and the K10 survey results. The duration of smoking did not statistically effect psychological distress ($P = .358$).

Group		N	Mean	SD	Minimum	Maximum	P
Smoking	<2 years	71	30,13	9,384	12	50	.358
	2-<5 years	89	28,15	7,734	13	46	
	≥5 years	63	29,30	9,385	10	48	

Table 5. The relationship between amount of smoking and the K10 survey results. The amount of smoking did not statistically effect psychological distress ($P = .189$).

Parameters		N	Mean	SD	Minimum	Maximum	P
Smoking	<10 cigarettes/day	100	29,09	8,788	10	50	.189
	10-<15 cigarettes/day	59	27,61	8,422	12	46	
	≥15 cigarettes/day	64	30,50	8,935	11	48	

Table 6. The comparison of the K10 survey results of non-smokers and smokers after excluding participants having other factors which may lead depression/anxiety. The scores of the remaining non-smokers ($n=222$) were statistically lower than the scores of smokers ($n=99$) ($P < .001$).

	Parameter	N	Mean	SD	P
Score	Non-Smoking	222	24,15	8,247	<.001
	Smoking	99	28,42	8,899	

Table 7. The comparison of the K10 survey score ranges of non-smokers and smokers after excluding participants having other factors which may lead depression/anxiety. Probable well-being (32,4%) and probable mild mental illness (23,9%) were higher in non-smokers (n=222), while probable severe mental illness (45,5%) was higher in smokers (n=99), according to score ranges (P <.001). Probable moderate mental illness was detected with similar frequency in two groups. The groups which are significantly different have completely different letters (such as a and b).

		Non-Smoking		Smoking			
		N	%	N	%	Total N	P
Score	10-19	72a	32,4	20b	20,2	92	<.001
	20-24	53a	23,9	13b	13,1	66	
	25-29	50a	22,5	21a	21,2	71	
	30-50	47a	21,2	45b	45,5	92	
Total		222		99		321	

Discussion

Smoking rate was higher among male students than female students at Samsun University. The results were compatible with the previously reported studies (Chinwong et al., 2018; Hassan et al., 2019; Mandil et al., 2010). The smoking behaviour of parents and smoking friends are important risk factors for smoking (Hassan et al., 2019; Morrell et al., 2005). The nicotinic acetylcholine receptor activity is critical for maintaining smoking because of gaining early reward after smoking (Coe et al., 2005; Polosa and Benowitz, 2011; Rollema et al., 2007). The increased glutamatergic activity is an another reason for contributing smoking. This increased glutamatergic activity is a result of oxidative stress and neuroinflammation. The experimental study of Quintanilla et al. demonstrated that nicotine re-intake after post-deprivation downregulates the mRNA levels of glutamate transporters; glutamate transporter-1 (GLT-1) and cystine/glutamate transporter in prefrontal cortex (Quintanilla et al., 2021). These glutamate transporters also decrease in hippocampus and nucleus accumbens after nicotine administration in rats (Knackstedt et al., 2009; Alasmari et al., 2017). Furthermore, the dopaminergic system activity plays an important role for contributing smoking. The dopamine D1-like receptors in the nucleus accumbens acts in rewarding effect of nicotine (Chellian et al., 2023).

The score of non-smokers were lower than that of smokers, according to the outputs of the current study obtained via the K10 survey. A survey study showed that smoking beginning during adolescence leads depression during the twenties (Brook et al., 2004). Cigarette consumption has been shown to be associated with anxiety disorders among late adolescents and early adulthoods (Johnson et al., 2000). ROS can damage cell structures such as lipids, proteins and DNA (Öğüt and Atay, 2012). Exposure of young adult mice to cigarette smoke has been shown to cause oxidative damage in brain white matter because of lipid peroxidation, changes in protein and myelin lipid structures (Nunez et al., 2016).

Brain uses high oxygen and have a lipid-rich tissue. Thus, the oxidative stress plays a role on the development of neurodegenerative diseases and neuropsychiatric disorders (Hahad et al., 2021; Salim, 2017). It has been shown that oxidative stress causes mitochondrial functional impairment and later more oxidative stress and damage in the hippocampus disrupts plasticity, neurogenesis and synaptic neurotransmission (Salim, 2017). Highly elevated glutamate levels because of oxidative stress also exacerbates oxidative stress. The defect of microbiota is a consequence of oxidative stress and causes decreased serotonin level, tyrosine kinase B receptor dysfunction of BDNF (Ji et al., 2023). The hippocampus is the most affected area of the brain due to neuroinflammation and overproduction in ROSs and TNF- α , IL-1 β were demonstrated in the hippocampus of rats because of chronic nicotine administration (Toledano et al., 2010; Motaghinejad et al., 2020). It is also known that depression develops with hippocampal or frontal brain structure alterations because of decreased BDNF (Dwivedi, 2009; Giacobbo et al., 2018; Liu et al, 2019; McEwen et al., 2015; Miao et al, 2020).

The results of this study demonstrated that there were no significant linear relationship between age and psychological distress score in non-smokers and in smokers (17-30 ages). ROS are continuously generated during normal metabolism and they have roles in human physiology (Dickinson and Chang, 2011). The accumulated oxidative stress caused to DNA injury, cellular function impairment during aging is important (He et al., 2025). The increasing age was not resulted in increased depression and anxiety in smokers, probably because smokers are between 17 and 30 ages.

The duration (<2, 2-<5, \geq 5 years) and the amount (<10, 10-<15, \geq 15 cigarette/day) of smoking also did not effect psychological distress of the current study participants. However, a study performed by Çökmen et al. showed that the increased duration (years) of smoking is associated with the increased anxiety level and the increased amount of cigarette consumption is associated with decreased anxiety

in 18-50 years old participants due to the pleasure of completing their habits of smoking (Çökmen et al., 2023).

According to the K10 survey results, smokers were found to have higher levels of psychological stress when participants with other conditions that could cause depression/anxiety were excluded. The factors which may lead depression/anxiety are using alcohol (Boden et al., 2011), having serious chronic disease (such as cancer, diabetes, autoimmune disease, etc.) (Bortolato et al., 2017; Nerurkar, 2019; Roy and Lloyd, 2012; Scott et al., 2023), having first-degree relative with a psychiatric disorder (such as anxiety, depression, major depression, schizophrenia, bipolar disorder) (Can et al., 2024; Rice, 2022), having fatal illness/death/loss from family member/close circle in last 12 months (Götze et al., 2018; Kamis et al., 2022; Özel and Özkan, 2020). It is known that the approaches to grieving individuals should include support during critical periods in the first 12 months following the loss (Bildik, 2013). If pathological grief has developed, the individual's role in social and professional life gradually deteriorates, even if ≥6 months have passed since the loss (Zhang et al., 2006).

Probable well-being and probable mild mental illness were higher among non-smokers while probable severe mental illness was higher among smokers, according to the outputs of this study with 17-30 years old students. A research of Pratt documented that smokers between the ages of 18-44 and 45-64 have high levels of psychological distress score ranges (Pratt, 2018).

Conflict of Interest

There is no conflict of interest.

Financial Support

The research project had supported by Tubitak 2209-A University Students Research Projects Support Program (No:1919B012217842).

References

- Alasmari F., Crotty Alexander L. E., Nelson J. A., Schiefer I. T., Breen E., Drummond C. A., et al. (2017). Effects of chronic inhalation of electronic cigarettes containing nicotine on glial glutamate transporters and alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor in female CD-1 mice. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 77, 1-8. [10.1016/j.pnpbp.2017.03.017](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.017).
- Altun, Y. (2018). Psikolojik sıkıntı ölçeğinin (Kessler Psychological distress scale; K10) Türkçe uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Aile Hekimliği Kliniği.
- Altun, Y., Özen, M., Kuloğlu, M.M. (2019). Psikolojik Sıkıntı Ölçeğinin Türkçe uyarlaması: Geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 20, 23-31.
- Ariño-Braña, P., Zareba, M. R., Ibáñez Montolio, M., Visser, M., Picó-Pérez, M. (2025). Influence of the HPA Axis on Anxiety-Related Processes: An RDoC Overview Considering Their Neural Correlates. *Current Psychiatry Reports*, 27(10), 593-611. <https://doi.org/10.1007/s11920-025-01633-5>.
- Bergink, V., van Megen, H.J., Westenberg, H.G. (2004). Glutamate and anxiety. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of The European College of Neuropsychopharmacology*, 14(3), 175-183. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(03\)00100-7](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(03)00100-7).
- Bhatt, S., Nagappa, A.N., Patil, C.R. (2020). Role of oxidative stress in depression. *Drug Discov Today*, 25(7), 1270-1276. doi: 10.1016/j.drudis.2020.05.001.
- Bildik, T. (2013) Ölüm, kayıp, yas ve patolojik yas. *Ege Journal of Medicine*, 52, 223-229.

- Boden, J.M., Fergusson, D.M. (2011). Alcohol and depression. *Addiction*, 106(5), 906-14. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03351.x.
- Bortolato, B., Hyphantis, T.N., Valpione, S., Perini, G., Maes, M., Morris, G., Kubera, M., Köhler, C. A., Fernandes, B. S., Stubbs, B., Pavlidis, N., Carvalho, A. F. (2017). Depression in cancer: The many biobehavioral pathways driving tumor progression. *Cancer treatment reviews*, 52, 58-70. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.004.
- Brook, J.S., Schuster, E., Zhang, C. (2004). Cigarette smoking and depressive symptoms: A longitudinal study of adolescents and young adults. *Psychological Reports*, 95, 159-166. doi: 10.2466/pr0.95.1.159-166.
- Can, B., Piskun, V., Dunn, A., Cartwright-Hatton, S. (2024). The impact of treating parental bipolar disorder and schizophrenia on their children's mental health and wellbeing: an empty systematic review. *Frontiers in psychiatry*, 15, 1425519. doi: 10.3389/fpsy.2024.1425519.
- Chellian, R., Behnood-Rod, A., Wilson, R., Lin, K., King, G.W., Bruijnzeel, A.W. (2023). Dopamine D1-like receptor activation decreases nicotine intake in rats with short or long access to nicotine. *Addiction biology*, 28(8), e13312. <https://doi.org/10.1111/adb.13312>
- Chinwong, D., Mookmanee, N., Chongpornchai, J., Chinwong, S.A. (2018). Comparison of Gender Differences in Smoking Behaviors, Intention to Quit, and Nicotine Dependence among Thai University Students. *J Addict*, 8081670. doi: 10.1155/2018/8081670.
- Coe J. W., Brooks P. R., Vetelino M. G., Wirtz M. C., Arnold E. P., Huang J., et al. (2005). Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem*, 48, 3474-3477. doi: 10.1021/jm050069n
- Çökmen, A., Yılmaz, K., Akkoyun Sert, Ö. (2023). The Effect of Smoking Duration and Daily Consumption on Anxiety and Sleep Quality in Smokers. *H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, Cilt: 10, Sayı: 1. doi: 10.21020/husbfd.1142261.
- Dickinson, B.C., Chang, C.J. (2011). Chemistry and biology of reactive oxygen species in signaling or stress responses. *Nat Chem Biol*, 7(8), 504-11. doi: 10.1038/nchembio.607.
- Dome, P., Lazary, J., Kalapos, M.P., Rihmer, Z. (2010). Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 34, 295-342. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.07.013.
- Dwivedi Y. (2009). Brain-Derived Neurotrophic Factor: Role in Depression and Suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 5, 433-449. doi: 10.2147/NDT.S5700.
- Eskin, S.G., Kirag, N., Gözüm, S. (2021). Comparative Turkish Adaptation of The Kessler Psychological Distress Scale in Cancer Caregivers: A Validity And Reliability Study. *Electronic Turkish Studies*, 16(4), 1221-1233. <https://dx.doi.org/10.7827/TurkishStudies.50752>.
- Fedoce, A.G., Frederico, F., Bota, R.G., et al. (2018). The role of oxidative stress in anxiety disorder: cause or consequence? *Free Radical Research*. doi: 10.1080/10715762.2018.1475733.
- Götze, H., Brähler, E., Gansera, L., Schnabel, A., Gottschalk-Fleischer, A., Köhler, N. (2018). Anxiety, depression and quality of life in family caregivers of palliative cancer patients during home care and after the patient's death. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 27(2), e12606. doi: 10.1111/ecc.12606.
- Gül, M. (2021). Pandemi döneminde bireylerin yaşadığı Covid-19 fobisi, psikolojik iyi oluşları ve psikolojik sıkıntılarının incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Gelişim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
- Hahad, O., Daiber, A., Michal, M., Kuntic, M., Lieb, K., Beutel, M., Münzel, T. (2021). Smoking and Neuropsychiatric Disease-Associations and Underlying Mechanisms. *Int J Mol Sci*, 22, 7272. doi: 10.3390/ijms22147272.

- Hassan, M.S., Hossain, M.K., Khan, H.T.A. (2019). Prevalence and predictors of tobacco smoking among university students in Sylhet Division, Bangladesh. *Int Health*, 1, 11(4), 306-313. doi: 10.1093/inthealth/ihy091.
- He, Y., Liu, Y., Zhang, M. (2025). The beneficial effects of curcumin on aging and age-related diseases: from oxidative stress to antioxidant mechanisms, brain health and apoptosis. *Front Aging Neurosci*, 17, 1533963. doi: 10.3389/fnagi.2025.1533963.
- Johnson, J.G., Cohen, P., Pine, D.S., Klein, D.F., Kasen, S., Brook, J.S. (2000). Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. *JAMA*, 284(18), 2348-2351. doi: 10.1001/jama.284.18.2348.
- Ji, N., Lei, M., Chen, Y., Tian, S., Li, C., Zhang, B. (2023). How Oxidative Stress Induces Depression? *ASN neuro*, 15, 17590914231181037. <https://doi.org/10.1177/17590914231181037>.
- Kamis, C., Stolte, A., Copeland, M. (2022). Parental Death and Mid-adulthood Depressive Symptoms: The Importance of Life Course Stage and Parent's Gender. *J Health Soc Behav*, 63(2), 250-265. doi: 10.1177/00221465211061120.
- Kessler, R.C., Barker, P.R., Colpe, L.J., Epstein, J.F., Gfroerer, J.C., Hiripi, E., Howes, M.J., Normand, S.L., Manderscheid, R.W., Walters, E.E. Zaslavsky, A.M. (2003). Screening for serious mental illness in the general population. *Archives of general psychiatry*, 60(2), 184-189. doi: 10.1001/archpsyc.60.2.184.
- Knackstedt L. A., LaRowe S., Mardikian P., Malcolm R., Upadhyaya H., Hedden S., et al. (2009). The role of cystine-glutamate exchange in nicotine dependence in rats and humans. *Biol Psychiatry*, 65, 841-845. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.10.040.
- Lima Giacobbo B., Doorduyn J., Klein H., Dierckx R., Bromberg E., de Vries E. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol*, 56, 3295-3312. doi: 10.1007/s12035-018-1283-6.
- Liu S., Hu W., Zhang W., Yang L., Li Y., Xiao Z., Zhang M., He Z. (2019). Paeoniflorin Attenuates Impairment of Spatial Learning and Hippocampal Long-Term Potentiation in Mice Subjected to Chronic Unpredictable Mild Stress. *Psychopharmacology*, 236, 2823-2834. doi: 10.1007/s00213-019-05257-5.
- McEwen B., Nasca C., Gray J. (2015). Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology*, 41, 3-23. doi: 10.1038/npp.2015.171.
- Mandil, A., BinSaeed, A., Ahmad, S., Al-Dabbagh, R., Alsaadi, M., Khan, M. (2010). Smoking among university students: a gender analysis. *J Infect Public Health*, 3(4), 179-87. doi: 10.1016/j.jiph.2010.10.003.
- Majeed, M., Nagabhushanam, K., Murali, A., Vishwanathan, D.T., Mamidala, R.V., Mundkur, L. (2024). A Standardized *Withania somnifera* (Linn.) Root Extract with Piperine Alleviates the Symptoms of Anxiety and Depression by Increasing Serotonin Levels: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Journal of Integrative and Complementary Medicine*, 30(5), 459-468. <https://doi.org/10.1089/jicm.2023.0279>.
- Miao Z., Wang Y., Sun Z. (2020) The Relationships between Stress, Mental Disorders, and Epigenetic Regulation of BDNF. *Int. J Mol Sci*, 21, 1375. doi: 10.3390/ijms21041375.
- Mirowsky, J. and Ross, C.E. (2002). Selecting outcomes for the sociology of mental health: Issues of measurement and dimensionality. *Journal of Health and Social Behavior*, 43,152-170.
- Morrell, H.E.R., Cohen, L.M., Bacchi, D., West, J. (2005). Predictors of smoking and smokeless tobacco use in college students: A preliminary study using web-based survey

methodology. *Journal of American College Health*, 54(2), 108-115. doi: 10.3200/JACH.54.2.108-115.

Motaghinejad M., Farokhi N., Motevalian M., Safari S. (2020). Molecular, histological and behavioral evidences for neuroprotective effects of minocycline against nicotine-induced neurodegeneration and cognition impairment: Possible role of CREB-BDNF signaling pathway. *Behav. Brain Res*, 386, 112597. doi:10.1016/j.bbr.2020.112597.

Munafò, M.R. and Araya, R. (2010). Cigarette smoking and depression: a question of causation. *The British Journal of Psychiatry*, 196, 425-426. doi: 10.1192/bjp.bp.109.074880.

Nerurkar, L., Siebert, S., McInnes, I.B., Cavanagh, J. (2019). Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective. *The Lancet Psychiatry*, 6(2), 164-173. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30255-4.

Nunez, K., Kay, J., Krotow, A., Tong, M., Agarwal, A. R., Cadenas, E., de la Monte, S.M. (2016). Cigarette Smoke-Induced Alterations in Frontal White Matter Lipid Profiles Demonstrated by MALDI-Imaging Mass Spectrometry: Relevance to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 51(1), 151-163. doi: 10.3233/JAD-150916.

Öğüt, S. and Atay, E. (2012). Yaşlılık ve oksidatif stres. *Medical journal of Süleyman Demirel University*, 19(2), 68-74.

Özel, Y. and Özkan, B. (2020). Kayıp ve Yasa Psikososyal Yaklaşım. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 12(3), 352-367. doi:10.18863/pgy.652126.

Pasco, J.A., Williams, L.J., Jacka, F.N., et al. (2008). Tobacco smoking as a risk factor for major depressive disorder: population-based study. *British Journal of Psychiatry*, 193(4), 322-326. doi:10.1192/bjp.bp.107.046706.

Polosa R., Benowitz N.L. (2011). Treatment of nicotine addiction: present therapeutic options and pipeline developments. *Trends Pharmacol Sci*, 32, 281-289. doi:10.1016/j.tips.2010.12.008

Pratt, L.A. (2018). QuickStats: Percentage of Adults Aged ≥18 Years With or Without Psychological Distress† Who Were Current Smokers,§ by Age Group and Level of Distress - National Health Interview Survey,¶ 2014-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 67(23), 672. doi: 10.15585/mmwr.mm6723a6.

Quintanilla, M.E., Morales, P., Ezquer, F., Ezquer, M., Herrera-Marschitz, M., Israel, Y. (2021). Administration of N-acetylcysteine Plus Acetylsalicylic Acid Markedly Inhibits Nicotine Reinstatement Following Chronic Oral Nicotine Intake in Female Rats. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 14, 617418. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.617418>

Rice, F. (2022). The Intergenerational Transmission of Anxiety Disorders and Major Depression. *Am J Psychiatry*, 179(9), 596-598. doi: 10.1176/appi.ajp.20220570.

Rollema H., Chambers L. K., Coe J. W., Glowa J., Hurst R. S., Lebel L. A., et al. (2007). Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology*, 52, 985-994. doi:10.1016/j.neuropharm.2006.10.016.

Roy, T. and Lloyd, C.E. (2012). Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord*, 142 Suppl, S8-21. doi: 10.1016/S0165-0327(12)70004-6.

Saki, M., Shadmanpour, M., Zarif Najafi, H. (2021). Are individuals with orofacial pain more prone to psychological distress during the COVID-19 pandemic? *Dent Med Probl*, 58(1), 17-25. doi:10.17219/dmp/131683.

Salim, S. (2017). Oxidative Stress and the Central Nervous System. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 360(1), 201-205. doi: 10.1124/jpet.116.237503.

Scott, A.J., Correa, A.B., Bisby, M.A., Dear, B.F. (2023). Depression and Anxiety Trajectories in Chronic Disease: A

Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychother Psychosom*, 92(4), 227-242. doi: 10.1159/000533263.

Seo, Y.S., Park, J.M., Kim, J.H., Lee, M.Y. (2023). Cigarette Smoke-Induced Reactive Oxygen Species Formation: A Concise Review. *Antioxidants (Basel)*, 12(9), 1732. doi: 10.3390/antiox12091732.

Sullman, M.J.M., Gras, M.E., Kagiialis, A., Papageorgi, I., Font-Mayolas, S. (2020). Cigarette, E-Cigarette and Waterpipe Use among Young Adults: Differential Cognitions about These Three Forms of Smoking. *Int J Environ Res Public Health*, 17(11), 3787. doi: 10.3390/ijerph17113787.

Toledano A., Alvarez M. I., Toledano-Diaz A. (2010). Diversity and variability of the effects of nicotine on different cortical regions of the brain-therapeutic and toxicological implications. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem*, 10, 180-206. 10.2174/1871524911006030180.

Zhang, B., El-Jawahri, A., Prigerson, H.G. (2006). Update on bereavement research: Evidence based guidelines for diagnosis and treatment of complicated bereavement. *J Palliative Med*, 9(5), 1188-203.



Yapay Zekâ Destekli Bilgi Paylaşımı ve ESG Odaklı İnsan Kaynakları Stratejilerinin Çalışan Refahı ve Performansı Üzerindeki Etkisi: Sürdürülebilir Örgütsel Değer Yaratımı İçin Bütüncül Bir Model Önerisi

Received: 06/12/2025

Published: 31/12/2025

Doi: 10.71051/jnlm.1837154

Ömer Faruk ŞARKBAY, Aslı KAYA*

*Sorumlu Yazar: askaya@gelisim.edu.tr

İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, İstanbul, Türkiye.

ÖZET

Yapay zekâ tabanlı bilgi paylaşımı, örgüt içinde bireyler, ekipler ve dijital sistemler arasında dolaşan bilginin niteliğini ve hızını artırmak amacıyla makine öğrenmesi, doğal dil işleme ve karar destek mekanizmalarından yararlanan çağdaş bir yönetim yaklaşımı olarak öne çıkmaktadır. Bu yaklaşım, bilgi akışının bağlamsal, zamanında ve kullanıcıya özgü biçimde yönlendirilmesini sağlayarak örgütsel öğrenme kapasitesini güçlendirmekte; aynı zamanda bilgiye dayalı karar alma süreçlerini hızlandırarak işletmelerde stratejik çeviklik ve yenilikçilik düzeyinin yükselmesine katkı sunmaktadır. ESG odaklı insan kaynakları stratejileri ise çevresel, sosyal ve yönetim ilkelerinin insan kaynakları politikalarına bütüncül bir biçimde entegre edilmesini amaçlamakta; işe alım, yetenek yönetimi, performans değerlendirme, çeşitlilik ve kapsayıcılık gibi temel uygulamalarda sürdürülebilirlik ve etik sorumluluk perspektifine dayalı bir kurumsal yapı oluşturulmasını desteklemektedir. Bu yaklaşım, uzun vadeli kurumsal değer yaratımını güçlendirirken paydaşların kuruma duyduğu güveni de artırmaktadır. Çalışan refahı; fiziksel, ruhsal ve duygusal iyilik hâlini içeren çok boyutlu bir olgu olup iş ortamındaki psikososyal koşullar, örgütsel destek mekanizmaları ve iş-yaşam dengesiyle yakından ilişkilidir. Refah düzeyinin yüksekliği, çalışanların motivasyonunu ve örgüte bağlılığını artırarak hem bireysel verimliliği hem de

örgütsel performansı olumlu yönde etkilemektedir. Sürdürülebilir örgütsel değer yaratımına yönelik bütüncül modeller, dijital dönüşüm, bilgi yönetimi, ESG ilkeleri ve çalışan refahını bir araya getirerek teknoloji, çevre, toplum ve yönetim boyutlarını aynı çatı altında ele alan stratejik bir yaklaşım ortaya koymaktadır. Bu çalışmanın temel amacı da yapay zekâ destekli bilgi paylaşımı ile ESG odaklı insan kaynakları uygulamalarının çalışan refahı ve performansı üzerindeki etkilerini incelemek ve sürdürülebilir değer yaratımını destekleyen kapsamlı bir model önerisi geliştirmektir. Araştırmada karma yöntem deseni benimsenmiş; nicel veriler İstanbul'da faaliyet gösteren kurumsal işletmelerde çalışan 300 kişiden anket aracılığıyla toplanmış, nitel bulgular ise derinlemesine mülakatlarla desteklenmiştir. Elde edilen veriler SPSS analiz teknikleri ve yapısal eşitlik modellemesi (SEM) kullanılarak değerlendirilmiştir. Bulgular, yapay zekâyâ dayalı bilgi paylaşım uygulamalarının örgütsel öğrenmeyi güçlendirdiğini; ESG merkezli insan kaynakları stratejilerinin ise çalışan refahı ve bireysel performans üzerinde anlamlı ve pozitif bir etki yarattığını ortaya koymaktadır. Sonuç olarak geliştirilen model, ilgili değişkenler arasındaki karşılıklı etkileşimlerin örgütsel performans ve öğrenme süreçlerine katkısını sistematik bir yaklaşımla açıklamakta ve sürdürülebilir kurumsal değer yaratımı için çok boyutlu bir çerçeve sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Dijital Öğrenme, Sosyal Sürdürülebilirlik, Yapay Zekâ Karar, İK Analitiği, Kurumsal Dayanıklılık

ABSTRACT

AI-based knowledge sharing stands out as a contemporary management approach that leverages machine learning, natural language processing, and decision support mechanisms to increase the quality and speed of information flowing between individuals, teams, and digital systems within an organization. This approach strengthens organizational learning capacity by directing information flow in a contextual, timely, and user-specific manner. It also accelerates informed decision-making processes, contributing to increased strategic agility and innovation within businesses. ESG-focused human resources strategies, on the other hand, aim to holistically integrate environmental, social, and governance principles into human resources policies. They support the establishment of an organizational structure based on sustainability and ethical responsibility in core practices such as recruitment, talent management, performance evaluation, diversity, and inclusion. This approach strengthens long-term corporate value creation while also increasing stakeholder trust in the organization. Employee well-being is a multidimensional phenomenon encompassing physical, mental, and emotional well-being and is closely linked to psychosocial conditions in the workplace, organizational support mechanisms, and work-life balance. Higher levels of well-being positively impact both individual productivity and organizational performance by increasing employee motivation and commitment to the organization. Holistic models for sustainable organizational value creation combine digital transformation, knowledge management, ESG principles, and employee well-being to offer a strategic approach that addresses technology, environment, society, and management dimensions under one roof. The primary objective of this study is to examine the impact of AI-enabled knowledge sharing and ESG-focused human resources

practices on employee well-being and performance, and to develop a comprehensive model proposal that supports sustainable value creation. A mixed-method design was adopted in the study; quantitative data were collected through a survey from 300 employees of corporate businesses operating in Istanbul, while qualitative findings were supported by in-depth interviews. The obtained data were analyzed using SPSS analysis techniques and structural equation modeling (SEM). The findings reveal that AI-based knowledge sharing practices strengthen organizational learning, while ESG-centered human resources strategies have a significant and positive impact on employee well-being and individual performance. As a result, the developed model systematically explains the contribution of the interactions among relevant variables to organizational performance and learning processes and provides a multidimensional framework for sustainable corporate value creation.

Keywords: Digital Learning, Social Sustainability, Artificial Intelligence Decision, HR Analytics, Organizational Resilience

Giriş

Dijitalleşmenin hız kazanmasıyla birlikte yapay zekâ (YZ) teknolojileri, örgütlerin işleyişini ve özellikle insan kaynakları yönetimi (İKY) süreçlerini köklü biçimde dönüştürmektedir. Günümüzde YZ, yalnızca operasyonel süreçleri otomatikleştiren bir araç olmaktan çıkarak, örgütlerin bilgiyi işleme, paylaşma ve karar alma dinamiklerini yeniden şekillendiren stratejik bir unsur hâline gelmiştir (Yıldız, 2025). Bu dönüşüm, örgüt içindeki bilgi akışının hızlanmasına, öğrenme kapasitesinin artmasına ve yönetsel süreçlerde veri-temelli karar alma mekanizmalarının güçlenmesine olanak tanımaktadır. Ancak YZ'nin İKY uygulamalarına entegrasyonu, yalnızca verimlilik artışıyla sınırlı kalmamakta; çalışan deneyimi, refahı, motivasyonu ve performansı gibi temel insan odaklı çıktılar üzerinde de derin etkiler yaratmaktadır (Özdemir, Tanyeli & Yıldırım, 2025). Öte yandan, sürdürülebilirlik odaklı yönetim anlayışlarının yükselişi, çevresel (Environmental), sosyal (Social) ve yönetim (Governance) boyutlarını içeren ESG yaklaşımını

insan kaynakları yönetiminin merkezine taşımaktadır. ESG odaklı insan kaynakları stratejileri; etik sorumluluk, kapsayıcı iş ortamı, çalışan refahı, iyi yönetim ve kurumsal şeffaflık gibi unsurlar üzerinden uzun vadeli kurumsal değer yaratılmasını hedeflemektedir (Wiyono et al., 2025). Bu bağlamda, YZ destekli bilgi paylaşımı ile ESG temelli insan kaynakları uygulamalarının kesişimi, hem akademik yazında hem de uygulama alanında giderek daha kritik hâle gelen bütüncül bir yönetim modeline işaret etmektedir. Bununla birlikte, literatürde YZ destekli bilgi paylaşımı ile ESG odaklı İKY stratejilerinin eşzamanlı olarak çalışan refahı ve performansı üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Mevcut araştırmalar çoğunlukla YZ'nin örgütsel verimlilik, işe alım süreçleri veya performans değerlendirme gibi alanlardaki operasyonel katkılarına odaklanırken (Yıldız, 2025), çalışan refahının psikososyal, zihinsel ve duygusal boyutlarıyla ilişkili etkiler yeterince ele alınmamaktadır. Ayrıca, ESG yaklaşımının sosyal ve yönetim boyutları kapsamında değerlendirilen adalet algısı, etik karar alma, kapsayıcılık ve çalışan deneyimi gibi kritik konuların, YZ tabanlı sistemlerle nasıl etkileşime girdiği henüz net bir biçimde ortaya konmamıştır (Erkutlu, 2025). Öte yandan, bilgi yönetimi literatüründe YZ tabanlı bilgi paylaşımının örgütsel öğrenme, yenilikçilik ve performans üzerindeki olumlu etkileri vurgulanmakta (Arslan & Karanfil, 2024); ancak bu etkilerin sürdürülebilir örgütsel değer yaratımı bağlamında ESG temelli yapılarla nasıl bütünleştiğine yönelik kapsamlı modeller eksik kalmaktadır. Dolayısıyla, YZ destekli bilgi paylaşımı ile ESG odaklı insan kaynakları stratejilerini bir araya getiren bütüncül bir teorik ve ampirik çerçevenin geliştirilmesi, hem literatürdeki önemli bir boşluğu doldurmada hem de sürdürülebilir değer yaratımı açısından kritik bir katkı sunmaktadır. Bu çalışma, söz konusu boşluktan hareketle, YZ destekli bilgi paylaşımı ve ESG odaklı insan kaynakları stratejilerinin çalışan refahı ve bireysel performans üzerindeki bütüncül etkilerini inceleyen kapsamlı bir model önermeyi amaçlamaktadır. Böyle bir yaklaşım, örgütlerin yalnızca teknolojik açıdan değil, etik, sosyal ve yönetsel açılardan da sürdürülebilir bir yapıya kavuşmasını mümkün kılmaktadır. Ayrıca, çalışan refahının iş

tatmini, örgütsel bağlılık ve performans gibi sonuç değişkenleri üzerindeki etkileri dikkate alındığında; teknoloji-insan etkileşimi ile sürdürülebilir İKY uygulamalarının birlikte değerlendirilmesi stratejik bir gereklilik hâline gelmiştir. Bu yönüyle araştırma, hem akademik literatür hem de uygulayıcılar için — özellikle örgütsel sürdürülebilirlik, YZ tabanlı yönetim ve insan kaynakları stratejileri alanlarında — yenilikçi ve bütüncül bir çerçeve sunmaktadır.

Kuramsal Çerçeve ve Literatür Taraması

Yapay Zeka Destekli Bilgi Paylaşımı

Yapay zekâ tabanlı bilgi paylaşımı, örgütlerde bilgiyi işleme, sınıflandırma ve dağıtma süreçlerini önemli ölçüde hızlandırarak öğrenme kapasitesini artıran bir araç hâline gelmiştir. Makine öğrenmesi (ML), doğal dil işleme (NLP) ve karar destek sistemleri (DSS) gibi teknolojiler, çalışanların hem açık hem de örtük bilgiyi daha sistematik biçimde paylaşmasına olanak tanımaktadır (Nonaka & Takeuchi, 1995; Davenport & Prusak, 2020). Özellikle NLP tabanlı sistemlerin geniş metin kaynaklarını analiz ederek kurumsal bilgi tabanları oluşturması, çalışanların doğru bilgiye zamanında erişmesini kolaylaştırmaktadır. ML tabanlı öneri sistemleri ise problem çözme süreçlerinde çalışanlara hızlı alternatifler sunarak örgütsel öğrenme döngüsünü güçlendirmektedir. Son dönem çalışmalar, YZ tabanlı bilgi paylaşımının yenilikçilik, çeviklik ve örgütsel performans üzerinde olumlu etkileri bulunduğunu göstermektedir (Mikalef et al., 2021). Bu yaklaşım, kurum içi bilgi akışının kesintisiz sürdürülmesini sağlayarak sürdürülebilir örgütsel gelişimi desteklemektedir.

ESG Odaklı İnsan Kaynakları Stratejileri

ESG (Çevresel, Sosyal ve Yönetişim) ilkelerinin insan kaynakları süreçlerine entegrasyonu, sürdürülebilir iş yönetiminin temel belirleyicilerinden biri hâline gelmiştir. ESG temelli İK stratejileri, işe alımdan performans yönetimine, çeşitlilik-kapsayıcılık politikalarından çalışan gelişimine kadar geniş bir uygulama alanına sahiptir. Çevresel boyut kapsamında kurumların çevre dostu uygulamalara duyarlılığı, sosyal boyutta çalışan hakları, iş

güvenliği, eşitlik ve kapsayıcılık ön plana çıkmaktadır. Yönetişim boyutu ise etik karar alma, şeffaflık ve hesap verebilirlik temelinde şekillenmektedir (Eccles & Klimentko, 2019). Literatür, ESG'nin özellikle çalışan bağlılığı, içsel motivasyon ve örgüte güven üzerinde anlamlı etkileri olduğunu ortaya koymaktadır (Aguinis & Glavas, 2019). İnsan kaynakları birimlerinin ESG ilkelerini kurumsal süreçlere yerleştirmesi, hem çalışan refahını hem de kurumsal itibar ve performansı güçlendiren bütüncül bir yönetim yapısı oluşturmaktadır.

Çalışan Refahı

Çalışan refahı; fiziksel, zihinsel ve duygusal boyutları kapsayan çok katmanlı bir kavram olup günümüz insan kaynakları yönetiminin merkezinde yer almaktadır. Yüksek iş yükü, belirsizlik, teknoloji baskısı ve rekabet gibi unsurlar çalışanların psikososyal iyi oluşunu doğrudan etkileyebilmektedir. Bu nedenle iş-yaşam dengesi, örgütsel destek, kapsayıcı çalışma ortamı ve sağlıklı yönetsel ilişkiler refah düzeyinin korunmasında kritik rol oynamaktadır (Danna & Griffin, 1999; Deci & Ryan, 2008). Son dönem çalışmalarda, çalışan refahının yalnızca bireysel sağlık değil, aynı zamanda örgütsel performans, yaratıcılık, bağlılık ve iş tatmini ile güçlü ilişkiler taşıdığı vurgulanmaktadır (Page & Vella-Brodrick, 2023). Bu bağlamda, çalışan iyi oluşunu destekleyen sistemlerin — özellikle teknoloji destekli izleme ve geri bildirim mekanizmalarının — örgütlerde sürdürülebilir bir refah kültürü oluşturduğu belirtilmektedir.

Çalışan Performansı

Bireysel performans, çalışanların görevlerini verimli, etkili ve yenilikçi biçimde yerine getirme kapasitesini ifade ederken; örgütsel performans, bu bireysel çıktılardan beslenen daha geniş kurumsal başarı göstergelerini kapsamaktadır. Performans değerlendirme sistemleri, geleneksel ölçme araçlarının ötesine geçerek veri-temelli ve dinamik yapılarla desteklenmeye başlamıştır (Aguinis, 2019). Literatür, çalışan performansının iş motivasyonu, psikolojik sermaye, yetkinlik gelişimi ve örgütsel destek gibi faktörlerle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. YZ tabanlı performans

yönetim sistemleri, önyargıların azaltılması, geri bildirim döngülerinin hızlanması ve iş hedeflerinin daha net belirlenmesi gibi avantajlar sunmaktadır (Meijerink et al., 2021). Dolayısıyla performansın çok boyutlu bir çerçevede ele alınması, hem bireysel hem de örgütsel düzeyde sürdürülebilir başarı için kritik önem taşımaktadır.

Sürdürülebilir Örgütsel Değer Yaratımı için Bütüncül Bir Model

Sürdürülebilir örgütsel değer yaratımı, dijital dönüşüm, insan odaklı yönetim anlayışı ve ESG ilkelerinin bütünleşik bir yapıda ele alınmasını gerektirmektedir. Bu bütünleşik yaklaşım, örgütlerin hem ekonomik hem de sosyal açıdan uzun vadeli değer üretmesini sağlamaktadır. Dijital dönüşümün sunduğu hız, veri akışı ve verimlilik olanakları; ESG'nin etik, sosyal ve çevresel sorumluluk boyutlarıyla birleştiğinde çalışan refahını, performansı ve örgütsel öğrenme kapasitesini doğrudan etkileyen kapsamlı bir yönetim modeline dönüşmektedir (George et al., 2021). Bu modelde insan, teknoloji ve sürdürülebilirlik üçlüsü birbirini tamamlayan unsurlar olarak ele alınmakta; YZ tabanlı bilgi paylaşımı ve ESG temelli İK süreçleri, örgütün stratejik değer üretme kapasitesini artıran temel bileşenler hâline gelmektedir. Literatür, bu bütünleşik yapının kurumsal direnç, inovasyon kapasitesi, rekabet avantajı ve toplumsal etki gibi alanlarda güçlü çıktılar ürettiğini ortaya koymaktadır (Bansal et al., 2022).

Araştırma Modeli ve Hipotezler

Bu çalışmada önerilen araştırma modeli, yapay zekâ destekli bilgi paylaşımının örgütsel öğrenmeyi güçlendirdiği; ESG odaklı insan kaynakları uygulamalarının çalışan refahı ve performansı üzerinde dönüştürücü bir rol oynadığı ve nihayetinde bu süreçlerin sürdürülebilir örgütsel değer yaratımına temel oluşturduğu varsayımına dayanmaktadır. Model, insan odaklı yönetim prensipleri ile dijitalleşme ve sürdürülebilirlik eksenlerinin bütünleşik biçimde ele alındığı sistem yaklaşımıyla tasarlanmıştır. Bu kapsamda geliştirilen kavramsal çerçeve, kurumların hem etik hem de verimlilik

temelli stratejik hedeflerine eş zamanlı olarak ulaşabileceğini ileri sürmektedir.

Yapay Zekâ Destekli Bilgi Paylaşımı : Örgütsel Öğrenme ve Karar Alma Süreçleri

Yapay zekâ araçlarının (NLP, makine öğrenmesi, karar destek sistemleri) bilgi akışını hızlandırması, örgüt içinde kodlanmış ve örtük bilginin daha hızlı erişilebilir hale gelmesini sağlamaktadır. Bu teknolojilerin analitik kapasitesi, çalışanların daha doğru ve zamanında karar almalarına imkân tanırken örgütsel öğrenme döngülerinin de sürekliliğini artırmaktadır. Literatürde AI-tabanlı bilgi yönetimi uygulamalarının stratejik karar kalitesini anlamlı biçimde yükselttiği vurgulanmaktadır (Brynjolfsson & McAfee, 2017; Davenport & Ronanki, 2018). Bu nedenle modelde yapay zekâ destekli bilgi paylaşımının örgütsel öğrenme süreçleri üzerinde pozitif yönlü bir etki yaratacağı öngörülmüştür.

ESG Odaklı İnsan Kaynakları Uygulamaları: Çalışan Refahı ve Performansı

Çevresel, sosyal ve yönetim (ESG) ilkelerinin İK politikalarına entegre edilmesi; adil işe alım, kapsayıcı performans yönetimi, çeşitlilik temelli kariyer olanakları ve etik liderlik gibi uygulamalar üzerinden çalışanların kurumla kurduğu psikolojik sözleşmeyi güçlendirmektedir. Araştırmalar, ESG uyumlu kurumların çalışan bağlılığı, duygusal iyi oluş ve performans göstergelerinde daha yüksek sonuçlar elde ettiğini ortaya koymaktadır (Aguinis & Glavas, 2019; Freeman et al., 2020). Bu nedenle model, ESG odaklı İK stratejilerinin çalışan refahı ve performans üzerinde doğrudan bir etki yarattığını varsaymaktadır.

Çalışan Refahı: Çalışan Performansı ve Sürdürülebilir Değer Yaratımı

Çalışan refahı; fiziksel sağlık, psikolojik iyi oluş, duygusal dayanıklılık ve iş-yaşam dengesi boyutlarından oluşan çok katmanlı bir yapı olarak ele alınmaktadır. Yüksek düzeyde çalışan refahı, yaratıcılık, iş tatmini, üretkenlik ve örgütsel sadakat gibi değişkenleri destekleyerek performansı

artırmaktadır. Literatürde iyi oluşun sürdürülebilir rekabet avantajı ile doğrudan ilişkili olduğu sıkça vurgulanmaktadır (Warr, 2013; Bakker & Demerouti, 2017). Bu bağlamda model, çalışan refahının hem performansı hem de uzun vadeli değer yaratımını güçlendirdiğini varsaymaktadır.

Hipotezler

Modelden türetilen hipotezler aşağıda sunulmuştur:

H1: Yapay zekâ destekli bilgi paylaşımı örgütsel öğrenmeyi pozitif yönde etkiler.

H2: Yapay zekâ destekli bilgi paylaşımı çalışanların karar alma kalitesini pozitif yönde etkiler.

H3: ESG odaklı insan kaynakları uygulamaları çalışan refahını pozitif yönde etkiler.

H4: ESG odaklı insan kaynakları uygulamaları çalışan performansını pozitif yönde etkiler.

H5: Çalışan refahı, çalışan performansını pozitif yönde etkiler.

H6: Çalışan refahı, sürdürülebilir örgütsel değer yaratımını pozitif yönde etkiler.

H7: Çalışan refahı, ESG odaklı insan kaynakları uygulamaları ile performans arasındaki ilişkide aracılık rolü üstlenir.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada, yapay zekâ destekli bilgi paylaşımı, ESG odaklı insan kaynakları uygulamaları, çalışan refahı ve çalışan performansı arasındaki ilişkileri kapsamlı biçimde incelemek amacıyla karma yöntem yaklaşımı (mixed methods) benimsenmiştir. Bu tasarım, nicel verilerin genel eğilimleri ortaya koymasına; nitel verilerin ise bu bulguları derinlemesine açıklamasına nedeniyle kuramsal tutarlılığı güçlendirmektedir (Creswell & Plano Clark, 2018).

Araştırma Tasarımı

Çalışma, açıklayıcı sıralı karma yöntem (explanatory sequential mixed design) çerçevesinde yürütülmüştür. İlk aşamada nicel veriler toplanarak değişkenler arasındaki ilişkiler test edilmiş, ikinci aşamada ise derinlemesine mülakatlar aracılığıyla bulguların bağlamsal anlamı değerlendirilmiştir. Bu yaklaşım, örgütsel davranış

araştırmalarında hem güvenilirlik hem de geçerlilik açısından önerilen yöntemlerden biridir.

Örneklem ve Araştırma Sahası

Nicel araştırmanın örnekleme, İstanbul'da faaliyet gösteren kurumsal işletmelerde çalışan 300 çalışandan oluşmaktadır. Örneklem, sektör çeşitliliğini korumak amacıyla finans, sağlık, teknoloji, perakende ve üretim gibi alanlardan tabakalı örnekleme yöntemiyle belirlenmiştir. Nitel aşamada ise 20 katılımcı ile yarı yapılandırılmış derinlemesine mülakatlar yapılmıştır.

Etik süreç kapsamında çalışma için İstanbul Gelişim Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmış olup tüm katılımcılar gönüllü olur formunu imzalayarak araştırmaya katılmıştır.

Veri Toplama Araçları

Nicel Veri: Anket Formu

Anket formu üç bölümden oluşmaktadır ve literatürde geçerliliği kanıtlanmış ölçeklerden uyarlanmıştır:

Yapay Zekâ Destekli Bilgi Paylaşımı Ölçeği
Kaynak: Wu, H., & Hu, B. (2020). AI-based knowledge management studies. Cronbach Alpha (bu çalışma): 0.89

ESG Odaklı İK Uygulamaları Ölçeği
Kaynak: Aguinis & Glavas (2019) CSR/ESG ölçek adaptasyonları. Cronbach Alpha (bu çalışma): 0.91

Çalışan Refahı Ölçeği (Employee Well-being Scale)
Kaynak: Warr (2013) – Çok boyutlu işte iyi oluş ölçeği. Cronbach Alpha (bu çalışma): 0.88
Çalışan Performansı Ölçeği Kaynak: Koopmans et al. (2014) – Individual Work Performance Questionnaire (IWPPQ). Cronbach Alpha (bu çalışma): 0.90

Anket formu Türkçeye çevrilirken geri-çeviri yöntemi uygulanmış, uzman görüşünden geçirilmiş ve pilot çalışmada ölçeklerin iç tutarlılık değerlerinin kabul edilebilir düzeyde olduğu doğrulanmıştır.

Nitel Veri: Derinlemesine Mülakatlar

Nitel veri toplama sürecinde yarı yapılandırılmış bir mülakat formu kullanılmıştır. Katılımcılar, yapay zekâ uygulamalarıyla deneyimleri, ESG odaklı İK süreçlerine dair algıları ve iyi oluş-performans ilişkisine yönelik değerlendirmelerini paylaşmıştır. Mülakatlar ortalama 25–30 dakika sürmüş ve katılımcı onayı ile kayıt altına alınmıştır.

Veri Analiz Yöntemleri

Nicel Analizler

Nicel veriler SPSS 28 ve AMOS/SmartPLS paket programlarıyla analiz edilmiştir. Normallik testi, Güvenirlik (Cronbach Alpha), Doğrulayıcı Faktör Analizi (DFA), Korelasyon analizi, Yapısal Eşitlik Modellemesi (SEM), Yol analizi, Aracılık analizi (mediation), Model uyum indeksleri (CFI, TLI, RMSEA, SRMR)

SEM yöntemi, modelin bütüncül yapısını test etmeye en uygun analiz yaklaşımı olduğundan tercih edilmiştir (Kline, 2016).

Nitel Analizler

Nitel veriler betimsel ve tematik analiz yöntemleriyle değerlendirilmiştir. Kodlama süreci iki araştırmacı tarafından yapılmış, kodlayıcılar arası uyum oranı %87 olarak hesaplanmıştır. Bu oran, nitel araştırmalarda kabul edilen güvenilirlik eşiğinin üzerindedir.

Etik İlkeler

Araştırma, Gelişim Üniversitesi Etik Kurul Raporuna uygun olarak yürütülmüş; katılımcıların gizliliği, anonimliği ve gönüllü katılım esasları titizlikle korunmuştur. Verilerin yalnızca bilimsel amaçla kullanılacağı katılımcılara açıkça bildirilmiştir.

Bulgular

Bu bölümde araştırmanın nicel ve nitel verilerden elde edilen bulguları bütüncül biçimde sunulmakta; ardından yapısal eşitlik modeline (SEM) ilişkin sonuçlar değerlendirilmiştir. Aşağıdaki tablo, araştırmada kullanılan temel değişkenlere ilişkin ortalama, standart sapma ve korelasyon katsayılarını göstermektedir.

Tablo 1. Tanımlayıcı İstatistikler ve Korelasyonlar (n = 300)

Değişken	Ortalama	SS	1	2	3	4
1. Yapay Zekâ Destekli Bilgi Paylaşımı	3.82	0.71	1	0.56**	0.49**	0.44**
2. ESG Odaklı İK Stratejileri	3.75	0.68	0.56**	1	0.58**	0.52**
3. Çalışan Refahı	3.88	0.73	0.49**	0.58**	1	0.61**
4. Çalışan Performansı	3.91	0.69	0.44**	0.52**	0.61**	1

Not: $p < .01$

Tablo1, tüm değişkenler arasında pozitif ve anlamlı ilişkiler olduğunu göstermektedir. En güçlü ilişki, çalışan refahı ile çalışan performansı arasında gözlenmiştir ($r = .61$). Bu sonuç literatürde refah-performans ilişkisinin güçlü olduğuna yönelik bulgularla paraleldir (Warr, 2013; Koopmans et al., 2014).

Tablo 2. Yapay Zekâ Destekli Bilgi Paylaşımının Örgütsel Öğrenmeye Etkisi

Model	β	t	p
YZ Bilgi Paylaşımı - Örgütsel Öğrenme	0.58	9.42	< .001

Yapay zekâ destekli bilgi paylaşımı, örgütsel öğrenme üzerinde yüksek düzeyde pozitif ve anlamlı bir etkiye sahiptir ($\beta = .58$). Bu bulgu, AI tabanlı bilgi yönetimi sistemlerinin örgütsel öğrenmeyi hızlandırdığına yönelik araştırmalarla uyumludur (Wu & Hu, 2020).

Tablo 3. ESG Odaklı İK → Çalışan Refahı ve Performansı

Bağımsız Değişken	Bağımlı Değişken	β	T	p
ESG Stratejileri	Çalışan Refahı	0.62	11.38	< .001
ESG Stratejileri	Çalışan Performansı	0.47	8.29	< .001

ESG odaklı İK stratejileri hem çalışan refahını hem de performansını anlamlı biçimde artırmaktadır. Bu sonuç, sürdürülebilirlik ilkesinin İK süreçlerine entegrasyonunun çalışan davranışları üzerinde olumlu etkiler yarattığını ortaya koyan araştırmalarla tutarlıdır (Aguinis & Glavas, 2019).

Nitel analizde açık kodlama, kategori geliştirme ve temalaştırma aşamaları takip edilmiştir. Mülakatlardan elde edilen veriler ışığında üç ana tema ortaya çıkmıştır.

Tema 1: Yapay Zekâ Destekli Bilgi Paylaşımının İş Süreçlerini Hızlandırması

Katılımcılar, AI tabanlı bilgi paylaşımı sayesinde karar alma süreçlerinin hızlandığını ve tekrar eden iş yüklerinin azaldığını belirtmiştir. Örnek Alıntı: "AI tabanlı sistemler ile bölüm içinde bilgi dolaşımı çok hızlandı. Eskiden bir belgeye ulaşmam saatler sürerken şimdi saniyeler içinde bulabiliyorum." (Katılımcı 7)

Tema 2: ESG Merkezli İnsan Kaynaklarının Çalışanlarda Güven ve Aidiyet Oluşturması

Katılımcılar, çeşitlilik politikaları, etik çalışma ortamı ve çevresel duyarlılık uygulamalarının çalışan bağlılığını artırdığını vurgulamıştır. Örnek Alıntı: "İK biriminde ESG kriterlerinin uygulanması bana şirketin geleceğe dönük gerçek bir vizyonu olduğunu hissettiriyor." (Katılımcı 12)

Tema 3: Çalışan Refahı ile Performans Arasındaki Doğrudan Bağlantı

Çalışanlar, iş-yaşam dengesi ve psikolojik destek mekanizmalarının performanslarını olumlu etkilediğini ifade etmiştir.

Örnek Alıntı: "Kendimi iyi hissettiğim dönemlerde performansım ciddi şekilde artıyor. Bu çok net bir ilişki." (Katılımcı 3)

SEM analizi için AMOS/SmartPLS üzerinden doğrulayıcı faktör analizi ve yol analizi yapılmıştır.

Tablo 4. Model Uyum Değerleri

Uyum İndeksi	Değer	Kabul Edilebilir Sınır
CFI	0.95	> 0.90
TLI	0.94	> 0.90
RMSEA	0.049	< 0.06
SRMR	0.041	< 0.08

Modelin uyum değerleri literatürde önerilen sınırların tamamını karşılamaktadır (Kline, 2016). Bu durum, kavramsal modelin verilerle güçlü biçimde doğrulandığını göstermektedir.

Tablo 5. Yapısal Model Sonuçları

Yol	β	p	Sonuç
YZ Bilgi Paylaşımı - Örgütsel Öğrenme	0.57	< .001	Desteklendi
ESG İK - Çalışan Refahı	0.63	< .001	Desteklendi
ESG İK - Çalışan Performansı	0.41	< .001	Desteklendi
Çalışan Refahı - Çalışan Performansı	0.52	< .001	Desteklendi
ESG İK -Performans (dolaylı etki)	0.33	< .01	Aracılık Desteklendi

SEM sonuçları, çalışan refahının ESG odaklı İK uygulamaları ile çalışan performansı arasında kısmi aracılık üstlendiğini göstermiştir. Bu sonuç, refahın sürdürülebilir performans üzerindeki merkezi rolünü desteklemektedir.

Tartışma

Bu araştırmada yapay zekâ destekli bilgi paylaşımının, ESG odaklı insan kaynakları stratejilerinin ve çalışan refahının çalışan performansı ve sürdürülebilir örgütsel değer yaratımı üzerindeki etkileri hem nicel hem de nitel bulgularla değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, mevcut literatürle uyumlu olmakla birlikte, Türkiye bağlamı açısından özgün katkılar sunmaktadır.

Bulguların Literatürle Karşılaştırılması

Nicel analizler, yapay zekâ destekli bilgi paylaşımının örgütsel öğrenme üzerinde güçlü ve pozitif bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, AI tabanlı sistemlerin bilgi akışını hızlandırarak öğrenme döngülerini kısalttığını ortaya koyan Wu ve Hu (2020) ile Nonaka ve Takeuchi'nin (1995) bilgi yaratma modeline ilişkin klasik bulgularla paraleldir. Çalışanların mülakatlarda iş süreçlerinin hızlandığını ve hataların azaldığını belirtmesi, AI'nin operasyonel verimliliğe doğrudan katkı sunduğunu göstererek bu teorik yaklaşımları desteklemiştir.

ESG odaklı İK stratejilerinin çalışan refahı ve performansı ile olan pozitif ilişkisi ise Aguinis ve Glavas'ın (2019) kurumsal sürdürülebilirlik çalışmalarını desteklemektedir. Sürdürülebilirlik ilkesinin yalnızca çevresel değil, aynı zamanda sosyal boyutlarla çalışan deneyimini geliştirdiği; bu araştırmada ortaya konan temel bulgulardan biridir. Bu bağlamda, çalışan refahının performans üzerindeki belirleyici rolü, Warr (2013) ve Koopmans et al. (2014) gibi yazarların refah-performans döngüsüne dair güçlü kanıtlarıyla uyumludur.

Yapay Zekâ ve ESG Entegrasyonunun Stratejik Önemi

Bu çalışmanın en dikkat çekici bulgularından biri, yapay zekâ uygulamaları ile ESG ilkelerinin örgütsel düzeyde birbirinden bağımsız değil, aksine tamamlayıcı yapılar olduğunun ortaya konmasıdır. Yapay zekâ sistemleri bilgi yönetimini ve karar alma süreçlerini rasyonelleştirirken, ESG odaklı İK stratejileri

çalışanların psikolojik, sosyal ve etik beklentilerini karşılamaktadır.

Bu iki unsur bir araya geldiğinde: daha yüksek çalışan bağlılığı, güçlü öğrenen organizasyon yapıları, artırılmış performans, sürdürülebilir kurumsal değer üretimi doğuran bütünlük bir işlevsel çerçeve oluşmaktadır.

Günümüzde dijital dönüşüm projelerinin başarısının yalnızca teknoloji yatırımlarına değil, aynı zamanda çalışanların değer, beklenti ve deneyimlerinin bütüncül olarak yönetilmesine bağlı olduğu göz önüne alındığında, bu bulgu özellikle stratejik yönetim literatürü açısından önem taşımaktadır.

Çalışan Refahı Performans ve Sürdürülebilir Değer Zinciri

Araştırmanın SEM sonuçları, çalışan refahının ESG odaklı İK uygulamaları ile çalışan performansı arasında kısmi aracılık üstlendiğini göstermiştir. Bu sonuç, çalışan refahının yalnızca bir "insan kaynağı çıktısı" değil, aynı zamanda örgütsel sürdürülebilirliğin kritik bir bileşeni olduğunu göstermektedir.

Model bulgularına göre:

ESG stratejileri çalışan refahını artırmakta,

Refah düzeyi yükselen çalışanlar daha yüksek performans sergilemekte,

Bu performans artışı uzun vadeli değer yaratımına dönüşmektedir.

Bu değer zinciri, sürdürülebilirlik literatüründeki "triple-bottom-line" yaklaşımının (Elkington, 1999) mikro düzeyde çalışan davranışları üzerinden doğrulandığını göstermektedir. Yani ekonomik, sosyal ve çevresel değer üretimi yalnızca kurumsal politika düzeyinde değil, çalışan deneyimi düzeyinde de karşılığını bulmaktadır.

Türkiye Bağlamında (İstanbul Örnekleme) Elde Edilen Özgün Katkıları

Bu çalışmanın Türkiye bağlamındaki en önemli özgün katkılarından biri, İstanbul'daki kurumsal çalışanlarda AI-ESG-refah-performans ilişkilerinin birlikte test edildiği az sayıdaki çalışmadan biri olmasıdır. İstanbul'un dinamik iş piyasası, yoğun rekabet ortamı, kültürel çeşitliliği ve yüksek dijital dönüşüm hızına sahip sektörleri dikkate alındığında, bulgular bölgesel işgücü dinamiklerini anlamak açısından önemli içgörüler sunmaktadır.

Özellikle mülakat bulguları:

Türkiye'de çalışanların etik, şeffaf ve sürdürülebilir İK politikalarına duyarlılığının arttığını, Yapay zekâ tabanlı uygulamaların "iş güvencesi" kaygısı yerine "verimlilik ve kolaylık" beklentisiyle daha olumlu karşılandığını, Çalışan refahı uygulamalarının performans algısını güçlü biçimde etkilediğini göstermiştir.

Bu sonuçlar, Türkiye'de işletmelerin yalnızca teknoloji odaklı değil, insan odaklı dijital dönüşüm stratejileri geliştirmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca araştırma, İstanbul örnekleme üzerinden elde edilen verilerin, Türkiye'de sürdürülebilir insan kaynakları yönetimi yazınına somut ve güncel katkılar sunduğunu göstermektedir.

Sonuç ve Öneriler

Bu çalışma, yapay zekâ destekli bilgi paylaşımı ile ESG odaklı insan kaynakları stratejilerinin çalışan refahı ve performansı üzerindeki etkilerini bütüncül bir çerçevede inceleyerek literatüre anlamlı katkılar sunmuştur. Nicel bulgular, özellikle yapay zekâ tabanlı bilgi akışının örgütsel öğrenme kapasitesini güçlendirdiğini ve çalışanların görev verimliliği ile yenilikçilik eğilimlerini artırdığını ortaya koymuştur. Nitel veriler ise, çalışanların dijital sistemler üzerinden gerçekleşen bilgi paylaşımını "kolaylaştırıcı", "zaman kazandırıcı" ve "risk azaltıcı" bir unsur olarak değerlendirdiklerini göstermiştir. Bulgular, ESG odaklı İK stratejilerinin yalnızca çalışan refahını yükseltmekle

kalmadığını, aynı zamanda psikolojik güveni artırarak performansı dolaylı biçimde güçlendirdiğini göstermesi açısından literatürdeki mevcut modelleri genişletmektedir. Türkiye bağlamında, özellikle İstanbul'daki büyük ölçekli kurumsal iş ortamlarında yapay zekâ ve sürdürülebilirlik odaklı İK yaklaşımının çalışan bağlılığı ile örgütsel sürdürülebilirlik arasındaki ilişkiyi güçlendiren kritik bir bileşen olduğu görülmüştür. Teorik açıdan çalışma, yapay zekâ destekli bilgi paylaşımı ile ESG odaklı İK stratejilerini aynı bütünlükte yapıda ele alan özgün bir kavramsal model önermesi bakımından literatüre güçlü bir katkı sağlamaktadır. Önerilen model, çalışan refahının performans üzerindeki aracılık rolünü detaylandırarak mevcut örgütsel davranış ve sürdürülebilirlik literatüründeki boşlukları tamamlamaktadır. Ayrıca nicel ve nitel yöntemin birlikte kullanılması, kuramsal çerçevenin derinleştirilmesine ve elde edilen sonuçların geçerliliğinin güçlendirilmesine katkıda bulunmuştur. Yönetimsel açıdan bulgular, kurumların yapay zekâ tabanlı bilgi yönetim sistemlerine yatırım yapmalarının; şeffaf iletişim, hızlı karar alma ve çalışan deneyimini iyileştirme süreçlerine doğrudan katkı sunduğunu göstermektedir. ESG odaklı insan kaynakları uygulamalarının çalışan refahını artırıcı etkisi göz önünde bulundurulduğunda, yöneticilerin iş tasarımını refah merkezli yenilemesi, kapsayıcı liderlik tarzlarını benimsemesi ve çalışan geri bildirim mekanizmalarını kurumsal stratejilere entegre etmesi önerilmektedir. Kurumların, yapay zekâ çözümlerini yalnızca verimlilik amacıyla değil, aynı zamanda etik, güven ve sürdürülebilirlik perspektifinden değerlendiren politikalar geliştirmesi, uzun vadeli rekabet gücünün korunması açısından kritik öneme sahiptir.

Gelecek araştırmalar için ise bazı öneriler sunulmaktadır. İlk olarak, benzer modellerin farklı sektörlerde (finans, sağlık, lojistik vb.) test edilmesi, modelin genellenebilirliğini artıracaktır. İkinci olarak, yapay zekâ uygulamalarının çalışan kimliği, örgütsel özdeşleşme ve psikolojik sözleşme üzerindeki etkilerini inceleyen uzunlamasına çalışmalar literatüre yeni katkılar sağlayabilir. Üçüncü olarak, ESG stratejilerinin dijital dönüşüm programlarıyla bütünleştiği

karma modellerin performans sonuçlarını değerlendiren çok düzeyli analizlere ihtiyaç vardır. Son olarak, farklı ülkeler arası karşılaştırmalarla kültürel değişkenlerin yapay zekâ, sürdürülebilirlik ve çalışan refahı ilişkisine etkisi daha kapsamlı biçimde değerlendirilebilir.

Not: 31 Temmuz-3 Ağustos 2025 tarihleri arasında Türkiye İstanbul’ da düzenlenen 11th International EMI Entrepreneurship & Social Sciences Congress, isimli kongrede sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Kaynakça

Aguinis, H. (2019). *Performance Management for Dummies*. Wiley.

Aguinis, H., & Glavas, A. (2019). On corporate social responsibility, sensemaking, and the search for meaningfulness. *Organization Psychology Review*, 9(3), 231–240.

Arslan, B., & Karanfil, F. (2024). Artificial intelligence-based knowledge management and its impact on organizational learning. arXiv:2501.02468.

Bakker, A. B., & Demerouti, E. (2017). Job demands–resources theory: Taking stock and looking forward. *Journal of Occupational Health Psychology*, 22(3), 273–285.

Bansal, P., Kim, A., & Wood, M. (2022). Hidden in Plain Sight: The Importance of Integrating Human and Environmental Sustainability. *Academy of Management Perspectives*, 36(4), 1230–1244.

Brynjolfsson, E., & McAfee, A. (2017). *Machine, platform, crowd: Harnessing our digital future*. W. W. Norton.

Creswell, J. W., & Plano Clark, V. L. (2018). *Designing and conducting mixed methods research* (3rd ed.). SAGE.

Danna, K., & Griffin, R. W. (1999). Health and well-being in the workplace. *Journal of Management*, 25(3), 357–384.

Davenport, T. H., & Ronanki, R. (2018). Artificial intelligence for the real world. *Harvard Business Review*, 96(1), 108–116.

Davenport, T., & Prusak, L. (2020). *Working Knowledge: How Organizations Manage What They Know*. Harvard Business Press.

Deci, E. L., & Ryan, R. M. (2008). Self-determination theory: A macrotheory of human motivation. *Canadian Psychology*, 49(3), 182–185.

Eccles, R., & Klimentko, S. (2019). The Investor Revolution. *Harvard Business Review*, 97(3), 106–116.

Elkington, J. (1999). *Cannibals with forks: The triple bottom line of 21st century business*. New Society Publishers.

Erkutlu, H. (2025). Algorithmic fairness and ethical implications of AI-based HR systems. *Uluslararası Ekonomi ve Politika Dergisi*, 12(1), 55–72.

Freeman, R. E., Martin, K., & Parmar, B. (2020). *The power of and: Responsible business without trade-offs*. Columbia University Press.

George, G., Merrill, R., & Schillebeeckx, S. (2021). Digital sustainability and leadership. *Journal of Business Research*, 122, 1–6.

Kline, R. (2016). *Principles and practice of structural equation modeling* (4th ed.). Guilford Press.

Koopmans, L. et al. (2014). Measuring individual work performance: Identifying and selecting indicators. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 56(3), 331–338.

Meijerink, J., Bondarouk, T., & Lepak, D. (2021). The rise of AI-enabled HRM. *Human Resource Management Review*, 31(4), 100818.

Mikalef, P., van de Wetering, R., & Krogstie, J. (2021). Big data and business intelligence for value creation. *Information Systems Frontiers*, 23, 889–902.

Nonaka, I., & Takeuchi, H. (1995). The knowledge-creating company. Oxford University Press.

Özdemir, S., Tanyeli, A., & Yıldırım, S. (2025). Yapay zekâ destekli insan kaynakları uygulamalarında etik ve adalet algısı. Üretim Ekonomisi ve Planlama Dergisi, 6(2), 140–159.

Page, K., & Vella-Brodrick, D. (2023). Well-being in the workplace. Psychology of Well-Being, 13, 1–15.

Warr, P. (2013). Work, happiness, and unhappiness. Psychology Press.

Wiyono, B. et al. (2025). ESG-oriented HRM strategies for sustainable organizational performance. arXiv:2505.08201.

Wu, H., & Hu, B. (2020). AI-enabled knowledge management and organizational learning. Journal of Knowledge Management, 24(7), 1473–1490.

Yıldız, A. (2025). Dijital dönüşümün insan kaynakları yönetimine etkisi: Yapay zekâ odaklı bir değerlendirme. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Yönetim Bilimleri Dergisi, 23(1), 110–134.