

SAĞLIK BİLİMLERİNDE TRANSLASYONEL YAKLAŞIMLAR



Editörler:

Doç. Dr. Aslinur Sircan Küçüksayan

Doç. Dr. Ertan Küçüksayan

gece
kitaplığı

İmtiyaz Sahibi • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni • Eda Altunel
Yayına Hazırlayan • Gece Kitaplığı

Birinci Basım • Aralık 2025 / ANKARA

ISBN • 978-625-388-978-4

© copyright
Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan
hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Gece Kitaplığı
Adres: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt
No: 22/A Çankaya/ANKARA Tel: 0312 384 80 40

www.gecekitapligi.com
gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt
Bizim Buro
Sertifika No: 42488

Sağlık Bilimlerinde Translasyonel Yaklaşımlar

Editörler

Doç. Dr. Aslınur Sırcan Küçüksayan

Doę. Dr. Ertan Küçüksayan

gece
kitaplığı

Bu kitapta yer alan metinler, şekiller, grafikler, diyagramlar ve görsel betimlemelerin oluşturulması sürecinde, editörler ve bölüm yazarları tarafından bilimsel içeriğin geliştirilmesini desteklemek amacıyla yapay zekâ tabanlı araçlardan yararlanılmıştır. Kullanılan yapay zekâ araçları; yalnızca görsel taslakların hazırlanması, şekil anlatımlarının sadeleştirilmesi, başlıklandırma önerileri ve kavramsal düzenlemelerin yapılması gibi yardımcı işlevler üstlenmiş olup, nihai bilimsel içerik ve görseller editörler ve yazarlar tarafından özgün şekilde oluşturulmuş, kontrol edilmiş ve akademik standartlara uygun biçimde revize edilmiştir.

ÖNSÖZ

Günümüzde sağlık bilimlerinde bilgi üretimi; temel bilimler, biyomühendislik, klinik tıp ve yapay zekâ teknolojileri arasındaki sınırların giderek silindiği, bütünleşik ve çok katmanlı bir yapıya dönüştüğü gün geçtikçe daha çok görmekteyiz. Translasyonel bilim yaklaşımı, laboratuvar verilerinin klinik uygulamalara etkin, güvenli ve hızlı bir biçimde aktarılmasını sağlayarak modern tıp pratiğinin merkezinde yer almaktadır. Biyolojik süreçlerin hücresel, moleküler, görüntüleme ve hesaplamalı düzeylerde eşzamanlı olarak incelenmesi; hastalık mekanizmalarının daha doğru anlaşılmasını, kişiselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesini ve klinik karar süreçlerinin iyileştirilmesini mümkün kılmaktadır.

Bu kitap, işte bu yolculuğun farklı duraklarını bir araya getiriyor. Her bölüm, kendi alanında derinleşirken aynı zamanda ortak bir fikri besliyor: **Bilgi, paylaşıldıkça çoğalır ve dönüştürüldükçe anlam kazanır; sağlık bilimi ise bu dönüşümün en yaşam odaklı hâlidir.**

Bu kitap, translasyonel düşünme biçimini hem temel bilimsel mekanizmalar hem de klinik uygulama ve teknolojik gelişmeler bağlamında ele alarak okuyucuya multidisipliner bir perspektif sunmayı amaçlamaktadır. Kitapta yer alan her bölüm, kendi tematik odağı üzerinden translasyonel bilimin güncel yönelimlerini örneklendirmekte ve klinik uygulamalara nasıl yansıdığını göstermektedir.

Bu kitabın amacı, yalnızca bilgiyi aktarmak değil; aynı zamanda bir bakış açısı kazandırmaktır. Translasyonel düşünmek, disiplinlerin sınırlarını eritmek, bilginin durağan değil dinamik olduğunu kabul etmek ve her keşfin insan yaşamı için taşıdığı değeri hatırlamaktır. Bizler, bu kitabı hazırlarken şu inançla ilerledik: **“Bilim, bir insanın yaşamına temas edebildiği an gerçek anlamına ulaşır.”**

Bu eserin, sağlık profesyonellerine, araştırmacılara ve öğrencilerimize yalnızca bilgi değil; merak, vizyon ve ilham da sunmasını diliyoruz. Translasyonel yaklaşımın, bir yöntem olmanın ötesinde bir düşünme biçimi olduğunu göstermek istiyoruz.

Bu yolculukta bizlere güç veren; anlayışları, sabırları ve koşulsuz destekleriyle yanımızda olan ailelerimize, bilimin sınırlarını zorlayan ve insan sağlığı için özveriyle çalışan tüm meslektaşlarımıza ve emeği geçen herkese içtenlikle teşekkür ederiz. Bu eserin, sağlık profesyonellerine, araştırmacılara ve öğrencilerimize yalnızca bilgi değil; aynı zamanda merak, vizyon ve ilham sunmasını diliyoruz.

Doç. Dr. Aşlınur SIRCAN KÜÇÜKSAYAN

Doç. Dr. Ertan KÜÇÜKSAYAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	5
--------------------	----------

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA MİKROGLİANIN DİNAMİK ROLÜ VE NÖROİNFLAMATUAR MEKANİZMALAR

Hakan Küçüksayan	9
-------------------------------	----------

NÖROİNFLAMASYONDA MİKROGLİAL BİYOBELİRTEÇLER

Hakan Küçüksayan	27
-------------------------------	-----------

İNTRAVİTREAL ENJEKSİYONLAR VE GÜNCEL YAKLAŞIMLARI

Kudret Envar İkikardeş	49
-------------------------------------	-----------

KANSERDE TEDAVİ YÖNETİMİ, İLAÇ SEÇİMİ VE DİRENÇ İZLEMİNDE LİKİT BİYOPSİ TEKNOLOJİLERİ

Merve Dolunay Uyanık, Şakir Akgün	68
--	-----------

FOTOBİYOMODÜLASYON: FİZİKSEL TEMELLERİ, DOZİMETRİ VE KLİNİK UYGULAMA ALANLARI

Emirhan Çalık, Aslınur Sırcan Küçüksayan	97
---	-----------

IŞIK–DOKU ETKİLEŞİMİNİN ÖLÇÜMÜ: GERİ YANSIMA SPEKTROSKOPİSİ VE SPEKTRAL ANALİZ

Engin Öndem, Ertan Küçüksayan	124
--	------------

***SAĞLIKTA YAPAY ZEKÂ: TEMEL YAKLAŞIMLAR VE
KLİNİK UYGULAMALAR***

Mahmut Enes Bozdoğan, Ertan Küçüksayan..... 145

***SAĞLIKTA DERİN ÖĞRENME: TEMEL MİMARİLER,
KLİNİK UYGULAMALAR VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ***

Burcu Yağcıoğlu, Aslınur Sırcan Küçüksayan 164

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA MİKROGLİANIN DİNAMİK ROLÜ VE NÖROİNFLAMATUAR MEKANİZMALAR

Hakan Küçüksayan

Dr. Öğretim Üyesi Hakan Küçüksayan, Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kastamonu, Türkiye.
ORCID: 0000-0002-6955-2124

1. Giriş

Nörodejeneratif hastalıklar (NDH'ler), ilerleyici nöron kaybı ve biliş, davranış ve motor hareketler dahil olmak üzere geniş bir fizyolojik fonksiyon yelpazesini etkileyen yıpratıcı bozukluklar grubudur [1]. Alzheimer hastalığı (AD), Parkinson hastalığı (PD) ve Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) gibi hastalıklar en yaygın NDH'lerdendir [2]. Bu hastalıkların patolojik bir özelliği olarak, nöroinflamasyon (Nİ), merkezi sinir sisteminde (MSS) meydana gelen karmaşık bir immün yanıttır [1]. Nöroinflamasyon, MSS'deki başlangıçtaki hasarı ikincil yaralanmalara bağlayan ve kronik patolojik süreçleri tetikleyen ortak bir paydadır [3].

Nöroinflamasyonun temel hücrel düzenleyicileri, MSS'nin yerleşik immün hücreleri olan mikrogliyal hücreler ve astrositlerdir [4]. Mikroglia, erken embriyonik gelişim sırasında yolk kesesi kaynaklı eritromiyeloid progenitörlerden köken alır ve MSS'nin ana immün bekçileri olarak görev yapar [5]. Normal koşullar altında, mikrogliya ramifiye morfolojileriyle sürekli olarak mikroçevreyi izler ve sinaptik budama, hücrel enkazın temizlenmesi ve nöronal sağlığın desteklenmesi gibi homeostatik işlevleri sürdürür [5]. Ancak enfeksiyon, hastalık, anormal stimülasyon veya nörotoksinlerin varlığında, mikrogliya MSS'deki en erken yanıt veren hücreler olarak hızlıca aktive olur [3].

Mikrogliyal hücreler, karşılaştıkları uyarana bağlı olarak kayda değer bir fenotipik plastisite sergiler. Bu fenotipler, yıkıcı klasik M1 (proinflamatuvar) durumundan, onarıcı alternatif M2 (anti-inflamatuvar) durumuna kadar değişir ve bu ikisi bir spektrumun iki ucunu temsil eder [6]. M1 mikrogliya, lipopolisakkarit (LPS) veya interferon-gama (IFN- γ) gibi proinflamatuvar tetikleyicilerle aktive olduğunda, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen/azot türleri (ROS/NO) salgılayarak nörotoksik etkilere neden olur. Buna karşılık, M2 mikrogliya (IL-4 ve IL-13 gibi faktörlerle

indüklenir), iltihaplanmayı çözmeye, doku onarımını teşvik etmeye ve trofik faktörler (BDNF, TGF- β , IL-10) salgılayarak nöronal hayatta kalmayı desteklemeye odaklanır [7].

Akut nöroinflamasyon başlangıçta koruyucu olsa da aşırı veya kronik mikrogliya aktivasyonu, NDH'lerin patogenezinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayan patolojik modifikasyonlara ve nörotoksik sonuçlara yol açar [6, 8]. Mikrogliya disfonksiyonu, nöronal hasarın ana nedenlerinden biri olarak kabul edilir [9]. Son yıllarda yapılan genom çalışmaları, mikrogliyal hücrelerin bu hastalıkların itici güçleri olabileceği fikrini desteklemektedir. Bu nörotoksik etki, nükleer faktör kappa-B (NF- κ B) ve NLRP3 inflamazomu gibi anahtar sinyal yollarının aktivasyonu ve mikrogliya-astrosit etkileşimi yoluyla ilerler [6, 9, 10].

Bu bölüm, NDH'lerde mikrogliya aracılı nöroinflamasyonun karmaşık ikili rolünü detaylı bir şekilde incelemeyi amaçlamaktadır; mikrogliyanın nöroproteksiyon ve nörotoksiste arasındaki hassas dengeyi nasıl yönettiğini, NDH'lerin başlangıcına ve ilerlemesine katkıda bulunan hücresel ve moleküler mekanizmaları (M1/M2 polarizasyonu, inflamazomlar, sinyal yolları ve hücreler arası crosstalk) aydınlatmayı hedeflemektedir. Bu mekanizmaların anlaşılması, nöroinflamatuvar süreçleri modüle etme ve böylece NDH'lerin tedavisi için yeni stratejiler geliştirme potansiyeli sunmaktadır.

2. Mikroglia'nın Fonksiyonel Plastisitesi ve Nöroinflamasyondaki İkili Rolü

Mikroglia, Merkezi Sinir Sistemi'nin (MSS) yerleşik immün bekçileri ve birincil doğuştan gelen immün hücreleridir [11]. Kökenleri, kemik iliği hematopoietik kök hücrelerinden türeyen diğer makrofajların aksine, embriyonik gelişim sırasında vitellüs kesesinden (yolk sac) gelen eritromiyeloid öncüllere dayanır [12]. Fizyolojik koşullar altında, Mikroglia ramifiye (dallanmış) bir morfolojiye sahiptir; bu "dinlenir" veya homeostatik durum, mikroçevreyi sürekli olarak izlediklerini, sinaptik aktiviteyi düzenlediklerini, sinaptik budamayı gerçekleştirdiklerini ve hücresel döküntüleri temizleyerek nöronal sağlığı desteklediklerini gösterir [13].

Hastalık, travma veya nörotoksinlerin varlığında, Mikroglia hızla aktive olur ve morfolojik ve fenotipik dönüşümlere uğrar. Aktivasyon, Patojen İlişkili Moleküler Örüntüler (PAMP'ler) veya Hasar İlişkili Moleküler Örüntüler (DAMP'ler) (örneğin, hasarlı hücrelerden salınan protein agregatları veya ATP) gibi uyarıların Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) ve diğer Patoloji Tanıma Reseptörleri (PRR'ler) aracılığıyla

algılanmasıyla tetiklenir. Morfolojik olarak, ramifiye durumdan amipsi (amoeboid) veya hipertrofik hücre gövdesine sahip bir şekle geçerler [6].

Mikroglia'nın temel özelliği olan fonksiyonel plastisite, nöroinflamasyondaki ikili rolünü belirler. Geleneksel olarak bu yanıt, iki uç nokta olarak kabul edilen M1 ve M2 fenotiplerine ayrılmıştır [6]. Ancak son yıllarda tek hücreli RNA dizileme (scRNA-seq) gibi ileri tekniklerin kullanımı, M1/M2 dikotomisinin *in vivo* koşullarda görülen fenotip spektrumunu tam olarak açıklamakta yetersiz kaldığını göstermiştir. Bu bağlamda üç yeni alt tipler tanımlanmaktadır [14, 15].

I. M1 (Klasik Aktivasyon) Fenotipi: İnterferon-gama (IFN- γ) veya Lipopolisakkarit (LPS) gibi proinflamatuvar tetikleyicilerle indüklenir. Nörotoksik bir durumdur ve Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α), İnterlökin-1 β (IL-1 β) ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS) / Nitrik Oksit (NO) gibi nörotoksik mediatörlerin salınımına yol açar. Aşırı veya kronik M1 aktivasyonu, doku hasarını ve nöronal ölümü şiddetlendirir [9, 16].

II. M2 (Alternatif Aktivasyon) Fenotipi: IL-4, IL-13, IL-10 veya TGF- β gibi anti-inflamatuvar sinyallerle uyarılır. Bu nöroprotektif fenotip, inflamasyonun çözülmesine, yara iyileşmesine ve doku onarımına odaklanır. M2 Mikroglia, BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör), IGF-1 ve TGF- β gibi nörotrofik faktörler salgılar ve apoptotik hücreleri/döküntüleri temizleme yeteneğini artırır. Nörodejeneratif süreçlerde, Mikroglia'nın bu M1 ve M2 durumları arasındaki denge kritik öneme sahiptir. Nöroinflamasyon başlangıçta hasarı kontrol etmek için koruyucu bir mekanizma olsa da bunun kronikleşmesi nörotoksisiteye yol açar [6, 16].

III. Hastalık İlişkili Mikroglia (DAM): Alzheimer hastalığı (AD) gibi nörodejeneratif hastalıklarda (NDH) tanımlanmıştır [17]. DAM'ler homeostatik genleri (P2RY12, TMEM119) azaltır ve TREM2 (miyeloid hücreler üzerinde ifade edilen tetikleyici reseptör 2) ve APOE (Apolipoprotein E) gibi genleri artırarak fagositozu ve lipid metabolizmasını düzenler. DAM'ın işlevsel rolü iki yönlüdür; agregat temizliğini kısıtlayarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilir veya erken aşamalarda nöroprotektif bir bariyer oluşturabilir [18, 19].

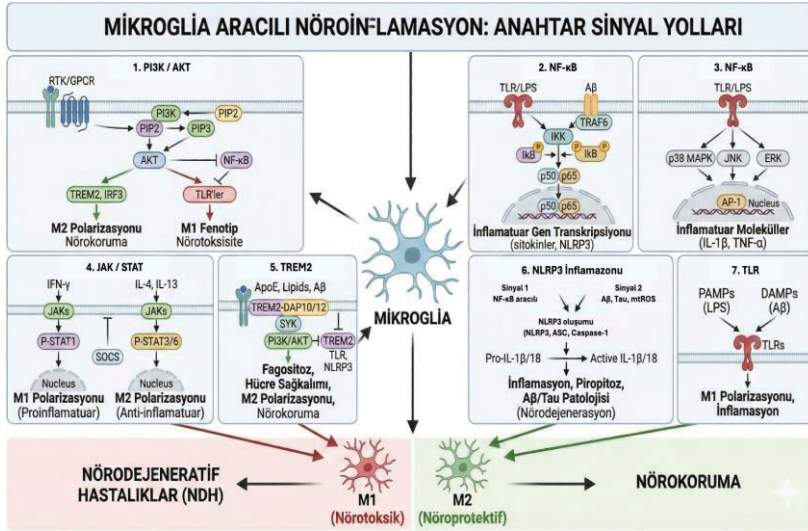
IV. Lipid Damlası Biriktiren Mikroglia (LDAM): Yaşlanmış beyinlerde ve NDH'lerde gözlemlenen, büyük yağ damlacıkları içeren bu hücreler, artan ROS ve inflamatuvar sitokin üretimiyle ilişkili işlev bozukluğuna sahip bir Mikroglia alt kümesini temsil eder [20].

V. Koyu Mikroglia (Dark Mikroglia): Tau patolojisinin yayılmasından önce geldiği gösterilen, distrofik morfolojiye sahip bir fenotiptir [21]. Bu

geniş fenotip yelpazesi, mikroglia'nın MSS'deki rolünün sadece bir düğme açıp kapama meselesi değil, karmaşık ve sürekli değişen bir spektrum olduğunu vurgulamaktadır [7]. Bu plastik doğayı anlamak, nörodejenerasyonla mücadele etmek için Mikroglia'yı nöroprotektif durumlara (M2 veya DAM'ın yararlı fazları) yönlendirecek terapötik stratejilerin geliştirilmesi için hayati önem taşır [1, 6, 11].

3. Mikroglia Aracılı Nöroinflamasyonda Kilit Sinyal Yolakları

Bu bölümde, Mikroglia aracılı nöroinflamasyonun karmaşık doğasını yöneten temel hücresel sinyal iletim yolları ve transkripsiyon faktörleri ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Mikroglia'nın nörodejeneratif hastalıklar (NDH) sırasında nörotoksik (M1) veya nöroprotektif (M2) fenotiplere geçişini düzenleyen bu yollar, potansiyel terapötik hedefler olarak kritik öneme sahiptir (Şekil 1). Ayrıca, bu fenotipik dönüşümlerin periferik bağışıklık yanıtı, kan-beyin bariyerinin bütünlüğü ve sistemik inflamasyonla olan çok yönlü etkileşimleri incelenerek, mikroglial aktivasyonun hem lokal hem de organizma düzeyindeki fizyopatolojik sonuçlarına daha geniş bir perspektiften yaklaşılabacaktır.



Şekil 1. Mikroglia aracılı nöroinflamasyonun moleküler temelinin şematik olarak gösterimi.

3.1. PI3K/AKT sinyal yolağı

PI3K/AKT sinyal yolağı, Mikroglial hücrelerin aktivasyonunu ve fonksiyonunu düzenleyen ve hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuvar yanıtları etkileyebilen temel bir sinyal iletim yolağıdır [22]. Ligandların reseptör tirozin kinazlara (RTK'ler) veya G proteinine bağlı reseptörlere (GPCR'ler) bağlanması, PI3K enzimlerini aktive eder, bu da lipid sinyal molekülü PIP2'yi PIP3'e dönüştürür. PIP3, AKT'yi plazma membranının iç yüzeyine çeker ve aktive eder; aktive olan AKT, sitoplazmaya ve çekirdeğe transloke olarak NF- κ B ve mTOR gibi önemli moleküllerin ifadesini düzenler [6, 16]. PI3K/AKT yolağı, özellikle TREM2 ve IRF3 gibi anti-inflamatuvar reseptörler/faktörler tarafından aktive edildiğinde, M2 polarizasyonunu destekler, NF- κ B aktivitesini baskılar ve nörokoruma sağlar [9, 16]. Ancak, TLR'ler aracılığıyla PI3K/Akt aktivasyonu, proinflamatuvar sitokin salınımını artırarak toksik bir fenotipe de yol açabilir, bu da yolağın bağlama bağlı çift yönlü etkisine işaret eder [23].

3.2. Nükleer Faktör Kappa B (NF- κ B) Sinyal Yolağı

NF- κ B, nöroinflamasyonda merkezi bir transkripsiyon faktörüdür ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili çok sayıda inflamatuvar sürecin ifadesini başlatır ve düzenler [24]. İnaktif durumda, NF- κ B, I κ B (NF- κ B inhibitörü) proteini tarafından sitoplazmada tutulur. TLR'ler gibi reseptörlerden gelen sinyaller, IKK (I κ B kinaz) kompleksini aktive eder; bu kompleks I κ B'yi fosforile eder, ubiquitinler ve yıkıma hedefler. I κ B'nin ayrılmasıyla serbest kalan NF- κ B dimerleri (genellikle p50-p65), çekirdeğe transloke olur ve burada proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve inflamazom bileşenleri dahil olmak üzere inflamatuvar genlerin transkripsiyonunu yukarı regüle eder [9, 25, 26]. NF- κ B, aynı zamanda, NLRP3 ve pro-IL-1 β 'nin transkripsiyonel yukarı regülasyonunu indükleyerek inflamatuvar yanıtı artırır ve bu nedenle NLRP3 inflamazomu için hem bir efektör hem de yukarı akış düzenleyicisi olarak işlev görür [1, 27]. A β agregasyonu ve LPS gibi dış uyaranlar, TRAF6 (TNF reseptör ilişkili faktör 6) bağımlı IKK kompleksi fosforilasyonu yoluyla NF- κ B yolunun sürekli aktivasyonunu teşvik eder, bu da nöroinflamatuvar kaskadı şiddetlendirir [28].

3.3. MAPK (Mitogen-Aktifleştirilmiş Protein Kinaz) Sinyal Yolağı

MAPK sinyal yolağı, hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptoz ve inflamatuvar yanıtlar dahil olmak üzere çeşitli önemli hücre fonksiyonları için gereklidir. Bu yolak, p38 MAPK, JNK (c-Jun NH2-terminal kinaz) ve ERK 1/2 (ekstraselüler sinyal regüle edici kinaz) olmak üzere üç ana koldan oluşur [29]. Dış uyaranlar, özellikle LPS gibi moleküller, TLR4 aracılığıyla MAPK üyelerinin fosforilasyonunu tetikler.

Bu aktivasyon, nükleusa transloke olarak çok sayıda proinflamatuvar molekülün yukarı regülasyonuna neden olan transkripsiyon faktörü AP-1'in (Activator Protein 1) aktivasyonunu yönetir [8]. Mikroglia'da p38 MAPK'nın inhibisyonu, TLR agonistleri veya A β tarafından indüklenen IL-1 β ve TNF- α üretimini düşürdüğü bilinmektedir. Mikroglial p38 α ve MK2'nin (MAPK ile aktive olan protein kinaz 2) yüksek oranda ifade edildiği ve LPS veya IFN- γ ile uyarılmasının MK2 ifadesini artırdığı gözlemlenmiştir [6]. MAPK yolağının düzenlenmesi, Mikroglial polarizasyonu M1'den M2'ye kaydırarak anti-inflamatuvar etkiler gösterme potansiyeline sahiptir [16].

3.4. JAK/STAT (Janus Kinaz / Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivasyoncusu) Sinyal Yolağı

JAK/STAT sinyal yolağı, sitokin salınımını etkileyerek Mikroglial fenotipik geçişi ve nöroinflamasyonu kontrol eder [6]. Mikroglia polarizasyonu, STAT-1 (proinflamatuvar M1) ve STAT-3/6 (anti-inflamatuvar M2) aktivasyonu arasındaki hassas denge ile yönetilir [8]. IFN- γ , JAK/STAT kaskadını tetikler ve STAT1 aktivasyonu yoluyla M1 polarizasyonunu güçlendirir [30]. Buna karşın, IL-4 veya IL-13 gibi anti-inflamatuvar sitokinler, JAK'ları aktive ederek STAT3/6'nın fosforilasyonunu ve nükleer translokasyonunu indükler, bu da M2 polarizasyonunu destekler [31]. STAT proteinleri, sitokin reseptörlerine bağlanır, JAK'lar tarafından fosforile edilir, dimerleşir ve çekirdeğe transloke olarak hedef genlerin ifadesini modüle eder. SOCS (Sitokin Sinyalizasyonunun Baskılayıcıları) proteinleri, JAK/STAT sinyalini negatif olarak düzenler ve Mikroglial hücrelerin anti-inflamatuvar fenotipe farklılaşmasını sağlar [16]. JAK2/STAT3 yolağının aşırı aktivasyonu, özellikle STAT3 fosforilasyonu, M1 polarizasyonunu teşvik ederek TNF- α ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu artırır [32].

3.5. TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2) Sinyal Yolağı

TREM2, Mikroglialarda baskın olarak ifade edilen kritik bir transmembran glikoproteindir ve AD için güçlü bir genetik risk faktörüdür. TREM2, ApoE, fosfolipidler, hasarlı nöronlar ve A β plakları gibi çeşitli ligandlara bağlanır. Ligand bağlanması, TREM2'nin adaptör proteinler DAP10 ve DAP12 ile kompleks oluşturarak sinyali iletmesini sağlar [6]. Bu sinyalizasyon, genellikle SYK kinazını aktive eder ve ardından PI3K/AKT yolağını yukarı regüle ederek Mikroglialarda nörokoruyucu bir rol oynar [33]. TREM2 aktivasyonu, fagositozu, kemotaksiyi ve hücre sağkalımını desteklerken, aynı zamanda TLR kaynaklı inflamatuvar yanıtları ve NLRP3 inflamazom aktivasyonunu bastırır [11]. TREM2 eksikliği, Mikroglialarda lipid metabolizması kusurlarına, mTOR

sinyalizasyonunun bozulmasına ve azalmış ATP seviyelerine yol açarak metabolik uygunluğun sürdürülmesini engeller [7, 11]. TREM2, Mikroglial polarizasyonu anti-inflamatuar (M2) fenotipine doğru yönlendirerek nöroinflamasyonu hafifleten temel bir modülatördür [11].

3.6. NLRP3 İnflamazomu Aracılı Sinyal Yolu

Nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon alanı (NOD) benzeri reseptör 3 (NLRP3) inflamazomu, Mikroglial hücrelerde en yaygın çalışılan sitozolik multiprotein kompleksidir ve hücrel stres ile tehlike sinyallerini algılar [6]. NLRP3'ün aktivasyonu, genellikle NF- κ B yoluyla inflammatuar proteinlerin (priming sinyali) üretimi ve ardından protein agregatları (A β , Tau, α -Sinüklein) veya mitokondriyal reaktif oksijen türleri (mitoROS) gibi tehditlerin algılanmasıyla gelen bir aktivasyon sinyali olmak üzere iki adımlı bir süreçtir [27]. Mis-katlanmış proteinler, bu iki sinyal gereksinimini eş zamanlı olarak sağlayarak inflamazom aktivasyonunu kolaylaştırabilir [34]. Aktivasyon üzerine, NLRP3, kaspaz-1 içeren bir inflamazom kompleksi oluşturur. Kaspaz-1, öncü sitokinler olan pro-IL-1 β ve pro-IL-18'i aktif, salgılanabilir formlarına işler [8]. NLRP3 aktivasyonu, AD'de amiloid birikimi ve Tau patolojisi ile yakından ilişkilidir ve kaspaz-1 aktivasyonu, piropitoza (inflammatuar hücre ölümü) yol açabilir. NLRP3 veya Kaspaz-1'i inhibe eden tedaviler, AD mouse modellerinde amiloid plak yükünü azaltmış ve bilişsel işlevi iyileştirmiştir [34]. NLRP3, MSS'de baskın olarak Mikroglia'da ifade edilir ve A β ve Tau patolojisi arasında bir köprü görevi gördüğü gösterilmiştir [35].

3.7. Toll Benzeri Reseptör (TLR) Sinyal Yolu

Mikroglia, Merkezi Sinir Sistemi'ndeki (MSS) birincil savunma mekanizması olarak, özellikle Toll Benzeri Reseptörler (TLR'ler) dahil olmak üzere çeşitli Kalıp Tanıma Reseptörlerini (PRR'ler) ifade eder [6]. Bu reseptörler, PAMP'ler (patojenle ilişkili moleküler örüntüler) ve DAMP'ler (hasarla ilişkili moleküler örüntüler) - örneğin A β agregatları veya α -sinüklein oligomerleri - gibi tehdit sinyallerini algılar [36]. TLR aktivasyonu, Mikroglial aktivasyonu başlatarak hücrenin proinflammatuar M1 fenotipine doğru polarize olmasına neden olur. TLR aktivasyonu, MyD88 gibi hücre içi adaptör proteinlerinin devreye girmesiyle sinyal iletir ve bu, aşağı akışta NF- κ B ve/veya interferon düzenleyici faktör-3 (IRF3) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu indükler, sonuç olarak IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflammatuar sitokinlerin ve reaktif oksijen/azot türlerinin (ROS/NO) salınımına yol açar [6]. TLR4/NF- κ B yolu, Mikroglial polarizasyonu düzenleyen tipik bir inflamasyon yoludur [28]. Örneğin, PD'de, TLR2'nin hasarlı nöronlardan salınan α -sinüklein için bir reseptör olduğu ve Mikroglial aktivasyondan sorumlu olduğu öne

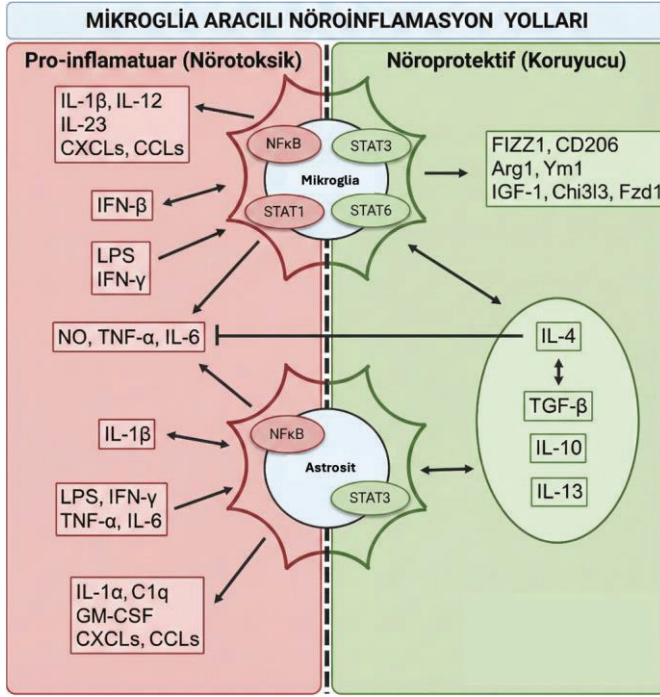
sürülmüştür [37]. Ayrıca TLR4'ün inhibisyonunun, Mikroglia'yı M2 fenotipine yönlendirerek nörokoruma sağladığı da gözlemlenmiştir [38].

4. NDD'lerde Mikroglia ve Hücrel Etkileşimler

Mikroglia, merkezi sinir sisteminin (MSS) yerleşik makrofajları olarak, nörodejeneratif hastalıkların (NDH) ilerlemesinde kilit bir rol oynasa da bu hücreler işlevlerini izole bir şekilde değil, nöronlar, astrositler ve oligodendrositler dahil olmak üzere komşu nöral hücrelerle kurdukları dinamik ve çift yönlü bir iletişim ağı aracılığıyla yürütür [39-42]. Bu hücrel etkileşimler (crosstalk), MSS homeostazisinin korunmasında ve patolojik süreçlerde nöroinflamasyonun şiddetlendirilmesinde veya çözülmesinde hayati öneme sahiptir [43, 44]. Nöroinflamasyonun kronikleşmesi ise bilişsel gerileme dahil olmak üzere birçok NDH'lerin patolojisine yol açan bu karmaşık geri bildirim döngüleriyle şiddetlenir [14]. Dolayısıyla mikroglia ile çevresel nöral hücreler arasındaki bu bütünsel sinyal ağlarının anlaşılması, nörodejeneratif süreçlerin moleküler temellerinin açıklığa kavuşturulması ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından temel bir çerçeve sunmaktadır.

4.1. Astrositlerle Etkileşimleri

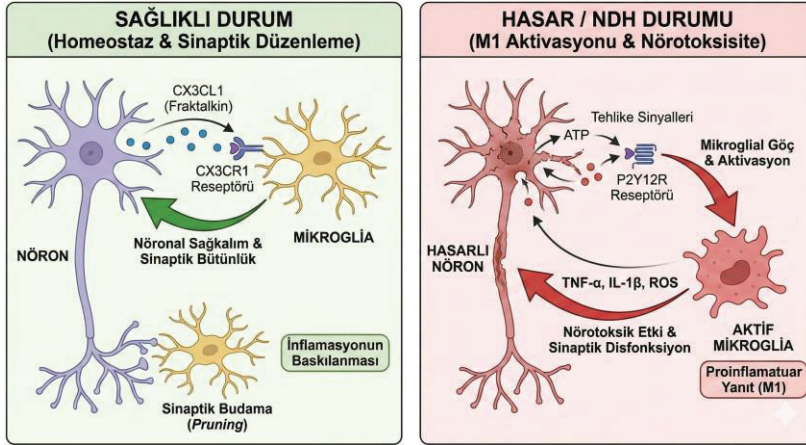
Mikroglia ve astrositler, nöroinflamatuvar yanıtta birincil glial bileşenlerdir ve birbirlerinin aktivasyonunu karşılıklı olarak düzenlerler (Şekil 2) [4]. Akut hasar veya patolojik protein agregatları (A β veya α -sinüklein gibi) ile aktive olan Mikroglia, İnterlökin-1 α (IL-1 α), Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) ve Kompleman bileşeni 1q (C1q) gibi proinflamatuvar sitokinleri ve sinyal moleküllerini salgılayarak, astrositleri nörotoksik A1 fenotipine dönüştürebilir [45-47]. A1 astrositleri, MSS'deki normal homeostatik işlevlerini kaybeder ve bunun yerine nöronal ölümü aktif olarak teşvik eder. Bu durum, AD ve PD modellerinde nörodejenerasyonu ilerleten kritik bir mekanizma olarak kabul edilir [48, 49]. Tersine, astrositler de aktive olduklarında NF- κ B sinyal yolunu aktive ederek Kompleman C3 salınımını artırabilir; bu durum nöronal disfonksiyona ve Mikroglial aktivasyonun daha da artmasına neden olan bir geri bildirim döngüsünü tetikler [50]. Astrositler ayrıca, TGF- β gibi anti-inflamatuvar faktörler salgılayarak Mikroglial aktivasyonu hafifletme yeteneğine de sahiptir [51].



Şekil 2. Mikroglia ve astrositler arasındaki çift yönlü etkileşimlerin sonucu nörotoksik ve nöroprotektif yanıtların şematik olarak gösterimi.

4.2. Nöronlarla Etkileşimleri

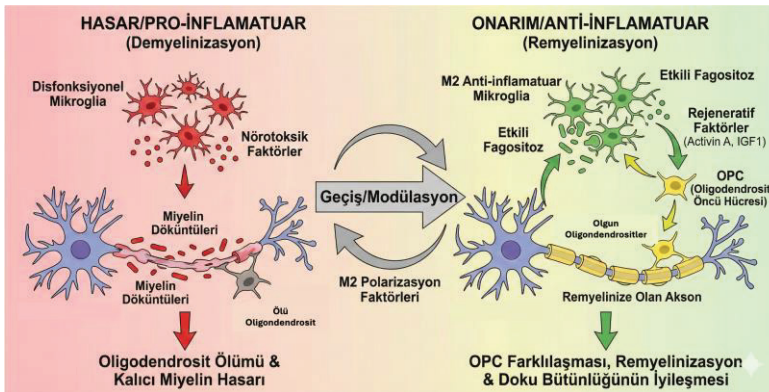
Mikroglia ve nöronlar arasındaki iletişim, NDH'lerde sinaptik bütünlüğün sürdürülmesinde temeldir (Şekil 3) [44, 52, 53]. Mikroglia, sağlıklı beyin gelişiminde nöronal devrelerin düzenlenmesi için sinaptik budama (pruning) gibi önemli işlevleri yerine getirir [54, 55]. Bu homeostatik işlev sırasında, CX3CL1 (Fraktalkin) gibi nöronlardan salınan kemokinler, Mikroglia üzerindeki CX3CR1 reseptörüne bağlanarak Mikroglial aktivasyonu ve inflamatuvar yanıtları baskılar, böylece nöronal sağkalımı destekler [56]. Hasar durumunda ise nöronlar, Mikroglial hücrelerdeki purinerjik reseptörleri (P2Y12R) aktive eden ATP gibi tehlike sinyallerini hızla salgılar; bu, Mikroglia'nın hasar bölgesine doğru hızlı bir şekilde yönlendirilmesini sağlar [57-59]. Öte yandan, proinflamatuvar fenotipe (M1) kaymış Mikroglia, TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinler ve reaktif oksijen türleri (ROS) salgılayarak, nöronları doğrudan etkileyen ve sinaptik disfonksiyonu indükleyen nörotoksik etkilere neden olur [60, 61].



Şekil 3. Nöron–mikroglia etkileşimlerinin sinaptik bütünlük üzerindeki koruyucu ve nörotoksik etkilerinin şematik gösterimi.

4.3. Oligodendrositlerle Etkileşimleri

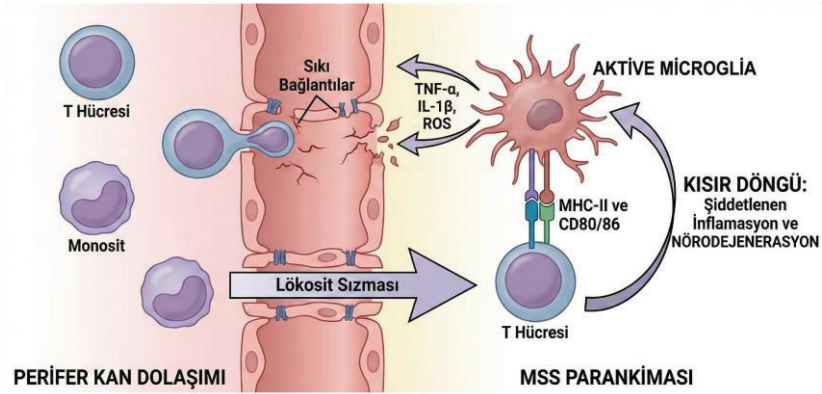
Mikroglia, sinir sistemi gelişimi ve hastalıkları sırasında miyelin sağlığı ve oligodendrositler ile de kritik bir etkileşim içindedir (Şekil 4) [62, 63]. Mikroglia, miyelin kılıflarını ortadan kaldırarak miyelinizasyonun gelişimsel sürecini modüle edebilir [64]. NDH'ler (özellikle Multipl Skleroz, MS) bağlamında, M2 anti-inflamatuvar Mikroglia/makrofajlar oligodendrosit öncü hücrelerinin farklılaşmasını ve remyelinizasyonu destekleyerek doku onarımına yardımcı olur [65]. Ancak, disfonksiyonel Mikroglia, miyelin döküntülerinin fagositozunu bozarak veya nörotoksik faktörler salgılayarak oligodendrosit hücre ölümüne katkıda bulunabilir [66]. Mikroglia'nın M2 polarizasyonunu destekleyen faktörlerin, MS'de remyelinizasyonu ve doku bütünlüğünü iyileştirdiği gösterilmiştir [65].



Şekil 4. Mikroglia–oligodendrosit etkileşimlerinin miyelin bütünlüğü üzerindeki etkilerinin şematik gösterimi.

4.4. Kronik İnflamasyon

MSS'deki kronik nöroinflamasyon, Kan-Beyin Bariyeri'nin (BBB) bütünlüğünü ciddi şekilde tehlikeye atabilmektedir (Şekil 5) [12]. Aktive olmuş Mikroglia, proinflamatuvar sitokinler ($\text{TNF-}\alpha$ ve $\text{IL-1}\beta$) ve ROS salgılayarak endotel hücrelerini hedef alır; bu mediatörler, endotel hücrelerindeki sıkı bağlantı (tight junction) proteinlerini bozarak BBB geçirgenliğini artırır [67, 68]. BBB disfonksiyonu, MSS'nin immün ayrıcalığının bozulmasına yol açar ve T hücreleri ve monositler gibi periferik lökositlerin beyin parankimasına sızmasını kolaylaştırır [69, 70]. Mikroglia, bu sızan T hücreleriyle etkileşime girerek MHC Sınıf II moleküllerini ve kostimülasyon sinyalleri (CD80/86) yukarı regüle edebilir. Bu süreç, edinilmiş bağışıklık yanıtını aktive eder ve mikroglial aktivasyonu daha da güçlendirerek MSS inflamasyonunu ve nörodejenerasyonu şiddetlendiren bir kısır döngü oluşturur [71, 72]. Bu karmaşık etkileşimler, nörodejenerasyonun çok hücreli bir süreç olduğunu ve Mikroglia'nın MSS'de ve periferik iletişim orkestrasyonunda merkezi bir rol oynadığını göstermektedir.



Şekil 5. Kronik nöroinflamasyon sırasında mikroglia-BBB etkileşimlerinin bariyer bütünlüğü üzerindeki etkilerinin şematik gösterimi.

5. Sonuç

Mikroglia, nörodejeneratif hastalıkların ortaya çıkışı ve ilerleyişini şekillendiren merkezi bir immün düzenleyici olarak benzersiz bir konuma sahiptir. Homeostatik koşullarda sinaptik bütünlüğün korunması, nöronal devrelerin yeniden şekillendirilmesi ve doku temizliği gibi hayati işlevleri yerine getiren bu hücreler, patolojik uyarımlarla karşılaştıklarında fonksiyonel ve fenotipik bir dönüşüme uğrayarak karmaşık bir

nöroinflamatuvar yanıtın merkezinde yer alırlar. M1 ve M2 kutupları arasındaki geniş fenotipik spektrum ile DAM, LDAM ve dark mikroglia gibi yeni tanımlanan alt kümeler, mikroglial yanıtın tek yönlü bir süreç olmadığını; aksine çevresel sinyaller, metabolik durum ve hastalığa özgü patolojik uyarılar tarafından dinamik biçimde şekillendiğini göstermektedir.

Bu hücrelerin davranışını belirleyen PI3K/AKT, NF- κ B, MAPK, JAK/STAT, TREM2 ve NLRP3 inflamazomu gibi temel sinyal yolları, nöroinflamasyonun hem başlatılmasında hem de çözülmesinde kritik rol oynar. Mikroglialın nöronlar, astrositler, oligodendrositler ve kan-beyin bariyerinin endotel hücreleriyle kurduğu çift yönlü iletişim ağı ise nörodejenerasyonun yalnızca hücre içi bir stres yanıtı değil, bütüncül bir hücrel ekosistem bozukluğu olduğunu ortaya koymaktadır. Bu karmaşık etkileşimler, hastalığın ilerleyen dönemlerinde kısır döngülerin oluşmasına, inflamasyonun kronikleşmesine ve sinaptik/doku bütünlüğünün giderek bozulmasına neden olur.

Son yıllarda tek hücreli omik teknolojileri, epigenetik profillemeye ve ileri görüntüleme yaklaşımlarının sağladığı veriler, mikroglial fenotipleri ve hastalık bağlamındaki rollerini daha ayrıntılı biçimde tanımlama imkânı sunmuştur. Bu gelişmeler hem biyobelirteç geliştirme hem de hedefe yönelik terapötik stratejiler açısından önemli fırsatlar yaratmaktadır. Özellikle TREM2 eksenini, NLRP3 inhibisyonu, metabolik yeniden programlama ve mikroglial fenotip modülasyonu gibi müdahaleler, NDH tedavisinde geleceğin umut vadeden yaklaşım alanları olarak öne çıkmaktadır. Genel olarak, mikroglialın nörodejeneratif süreçlerdeki ikili ve bağlama bağımlı rolünün anlaşılması hem hastalık mekanizmalarının çözülmesi hem de yeni tedavi hedeflerinin geliştirilmesi açısından kritik bir temel sunmaktadır. Gelecek çalışmalar, mikroglial alt popülasyonların zamansal dinamiklerini, hücreler arası etkileşim ağlarındaki konumunu ve terapötik müdahalelere verdiği yanıtları daha iyi aydınlatarak, nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde daha etkili stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

6. Kaynaklar

1. Ajoolahady, A., et al., *Dual role of microglia in neuroinflammation and neurodegenerative diseases*. Neurobiol Dis, 2025. **216**: p. 107133.
2. Xu, H., et al., *Mesenchymal Stem Cells-based Cell-free Therapy Targeting Neuroinflammation*. Aging Dis, 2023.
3. Subhramanyam, C.S., et al., *Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases*. Semin Cell Dev Biol, 2019. **94**: p. 112-120.
4. Kwon, H.S. and S.-H. Koh, *Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes*. Translational Neurodegeneration, 2020. **9**(1): p. 42.
5. Wang, X., et al., *Post-translational modifications regulating microglial inflammation in central nervous system disorders: a review*. Inflammation Research, 2025. **74**(1): p. 161.
6. Biswas, K., *Microglia mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases: A review on the cell signaling pathways involved in microglial activation*. Journal of Neuroimmunology, 2023. **383**: p. 578180.
7. Ebrahimi, R., et al., *Microglial activation as a hallmark of neuroinflammation in Alzheimer's disease*. Metabolic Brain Disease, 2025. **40**(5): p. 207.
8. Kaur, R., S. Kumar, and L. Singh, *A comprehensive review: neuroinflammation and immune communication between the central nervous system and the periphery*. Cytokine, 2025. **192**: p. 156974.
9. Chen, Y., et al., *Microglia efferocytosis: an emerging mechanism for the resolution of neuroinflammation in Alzheimer's disease*. Journal of Neuroinflammation, 2025. **22**(1): p. 96.
10. Malau, I.A., et al., *Omega-3 Fatty Acids and Neuroinflammation in Depression: Targeting Damage-Associated Molecular Patterns and Neural Biomarkers*. Cells, 2024. **13**(21).
11. Yu, H., et al., *TREM2-mediated regulation of microglial activity: a promising target for the treatment of ischemic stroke*. Journal of Translational Medicine, 2025. **23**(1): p. 782.
12. Gullotta, G.S., et al., *Microglia and the Blood-Brain Barrier: An External Player in Acute and Chronic Neuroinflammatory Conditions*. International Journal of Molecular Sciences, 2023. **24**(11): p. 9144.
13. Hanslik, K.L. and T.K. Ulland, *The Role of Microglia and the Nlrp3 Inflammasome in Alzheimer's Disease*. Frontiers in Neurology, 2020. **Volume 11 - 2020**.
14. Var, S.R., et al., *Transplanting Microglia for Treating CNS Injuries and Neurological Diseases and Disorders, and Prospects*

- for Generating Exogenic Microglia. Cell Transplantation*, 2023. **32**: p. 09636897231171001.
15. Noh, M.-Y., et al., *Biomarkers and therapeutic strategies targeting microglia in neurodegenerative diseases: current status and future directions*. *Molecular Neurodegeneration*, 2025. **20**(1): p. 82.
16. Lee, E. and Y. Chang, *Modulating Neuroinflammation as a Prospective Therapeutic Target in Alzheimer's Disease*. *Cells*, 2025. **14**(3): p. 168.
17. Mason, H.D. and D.B. McGavern, *How the immune system shapes neurodegenerative diseases*. *Trends Neurosci*, 2022. **45**(10): p. 733-748.
18. Xing, J., T. McKenzie, and J. Hu, *Lipid-Laden Microglia: Characterization and Roles in Diseases*. *Cells*, 2025. **14**(16): p. 1281.
19. Sun, Y., et al., *Lipid metabolism in microglia: Emerging mechanisms and therapeutic opportunities for neurodegenerative diseases (Review)*. *Int J Mol Med*, 2025. **56**(3).
20. Müller, L., S. Di Benedetto, and V. Müller, *The dual nature of neuroinflammation in networked brain*. *Frontiers in Immunology*, 2025. **Volume 16 - 2025**.
21. Bisht, K., et al., *Dark microglia: A new phenotype predominantly associated with pathological states*. *Glia*, 2016. **64**(5): p. 826-39.
22. Katarzyna, P.-B. and M. Joanna, *Targeting the Microglial Signaling Pathways: New Insights in the Modulation of Neuropathic Pain*. *Current Medicinal Chemistry*, 2016. **23**(26): p. 2908-2928.
23. Hajinejad, M. and S. Sahab-Negah, *Neuroinflammation: The next target of exosomal microRNAs derived from mesenchymal stem cells in the context of neurological disorders*. *J Cell Physiol*, 2021. **236**(12): p. 8070-8081.
24. Cavaliere, G. and G. Traina, *Neuroinflammation in the Brain and Role of Intestinal Microbiota: An Overview of the Players*. *J Integr Neurosci*, 2023. **22**(6): p. 148.
25. Wang, C., et al., *The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease*. *Front Immunol*, 2023. **14**: p. 1117172.
26. Tran, D.Q., et al., *Diet-induced cellular neuroinflammation in the hypothalamus: Mechanistic insights from investigation of neurons and microglia*. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2016. **438**: p. 18-26.
27. Zeng, Z.-J., et al., *Activation of Inflammasomes and Relevant Modulators for the Treatment of Microglia-mediated*

- Neuroinflammation in Ischemic Stroke*. Molecular Neurobiology, 2024. **61**(12): p. 10792-10804.
28. Wang, W., et al., *Gastrodin regulates the TLR4/TRAF6/NF- κ B pathway to reduce neuroinflammation and microglial activation in an AD model*. Phytomedicine, 2024. **128**: p. 155518.
 29. Ebrahimi, R., et al., *Microglial activation as a hallmark of neuroinflammation in Alzheimer's disease*. Metab Brain Dis, 2025. **40**(5): p. 207.
 30. Xie, H., et al., *The role of microglia in neurological diseases with involvement of extracellular vesicles*. Neurobiol Dis, 2024. **202**: p. 106700.
 31. Jin, X., et al., *Natural products as a potential modulator of microglial polarization in neurodegenerative diseases*. Pharmacol Res, 2019. **145**: p. 104253.
 32. Yan, M., et al., *SOCS modulates JAK-STAT pathway as a novel target to mediate the occurrence of neuroinflammation: Molecular details and treatment options*. Brain Res Bull, 2024. **213**: p. 110988.
 33. Fassler, M., et al., *Engagement of TREM2 by a novel monoclonal antibody induces activation of microglia and improves cognitive function in Alzheimer's disease models*. Journal of Neuroinflammation, 2021. **18**(1): p. 19.
 34. Singh, J., M.L. Habean, and N. Panicker, *Inflammasome assembly in neurodegenerative diseases*. Trends Neurosci, 2023. **46**(10): p. 814-831.
 35. Ayyubova, G. and L.N. Madhu, *Microglial NLRP3 Inflammasomes in Alzheimer's Disease Pathogenesis: From Interaction with Autophagy/Mitophagy to Therapeutics*. Mol Neurobiol, 2025. **62**(6): p. 7124-7143.
 36. ElAli, A. and S. Rivest, *Microglia Ontology and Signaling*. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2016. **Volume 4 - 2016**.
 37. Kaminska, B., M. Mota, and M. Pizzi, *Signal transduction and epigenetic mechanisms in the control of microglia activation during neuroinflammation*. Biochim Biophys Acta, 2016. **1862**(3): p. 339-51.
 38. Panaro, M.A., T. Benameur, and C. Porro, *Extracellular Vesicles miRNA Cargo for Microglia Polarization in Traumatic Brain Injury*. Biomolecules, 2020. **10**(6).
 39. Franklin, H., B.E. Clarke, and R. Patani, *Astrocytes and microglia in neurodegenerative diseases: Lessons from human in vitro models*. Progress in Neurobiology, 2021. **200**: p. 101973.

40. Stogsdill, J.A. and C. Eroglu, *The interplay between neurons and glia in synapse development and plasticity*. Curr Opin Neurobiol, 2017. **42**: p. 1-8.
41. Salter, M.W. and B. Stevens, *Microglia emerge as central players in brain disease*. Nature Medicine, 2017. **23**(9): p. 1018-1027.
42. Hickman, S., et al., *Microglia in neurodegeneration*. Nature Neuroscience, 2018. **21**(10): p. 1359-1369.
43. Zhang, L., et al., *Novel Microglia-based Therapeutic Approaches to Neurodegenerative Disorders*. Neuroscience Bulletin, 2023. **39**(3): p. 491-502.
44. Marinelli, S., et al., *Microglia-neuron crosstalk: Signaling mechanism and control of synaptic transmission*. Semin Cell Dev Biol, 2019. **94**: p. 138-151.
45. Liddelow, S.A., et al., *Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia*. Nature, 2017. **541**(7638): p. 481-487.
46. Joshi, A.U., et al., *Fragmented mitochondria released from microglia trigger A1 astrocytic response and propagate inflammatory neurodegeneration*. Nat Neurosci, 2019. **22**(10): p. 1635-1648.
47. Lian, H., et al., *Astrocyte-Microglia Cross Talk through Complement Activation Modulates Amyloid Pathology in Mouse Models of Alzheimer's Disease*. J Neurosci, 2016. **36**(2): p. 577-89.
48. Sofroniew, M.V. and H.V. Vinters, *Astrocytes: biology and pathology*. Acta Neuropathol, 2010. **119**(1): p. 7-35.
49. Bouvier, D.S., et al., *The Multifaceted Neurotoxicity of Astrocytes in Ageing and Age-Related Neurodegenerative Diseases: A Translational Perspective*. Front Physiol, 2022. **13**: p. 814889.
50. Lian, H., et al., *NFκB-activated astroglial release of complement C3 compromises neuronal morphology and function associated with Alzheimer's disease*. Neuron, 2015. **85**(1): p. 101-115.
51. Norden, D.M., et al., *TGFβ produced by IL-10 redirected astrocytes attenuates microglial activation*. Glia, 2014. **62**(6): p. 881-95.
52. Nakajima, K. and S. Kohsaka, *Microglia: activation and their significance in the central nervous system*. J Biochem, 2001. **130**(2): p. 169-75.
53. Bessis, A., et al., *Microglial control of neuronal death and synaptic properties*. Glia, 2007. **55**(3): p. 233-8.
54. Miyamoto, A., et al., *Microglia contact induces synapse formation in developing somatosensory cortex*. Nature Communications, 2016. **7**(1): p. 12540.

55. Paolicelli, R.C., et al., *Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development*. Science, 2011. **333**(6048): p. 1456-8.
56. Alkhazaali-Ali, Z., et al., *MicroRNA (miRNA) as a biomarker for diagnosis, prognosis, and therapeutics molecules in neurodegenerative disease*. Biomed Pharmacother, 2024. **177**: p. 116899.
57. Davalos, D., et al., *ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo*. Nat Neurosci, 2005. **8**(6): p. 752-8.
58. Calovi, S., P. Mut-Arbona, and B. Sperlágh, *Microglia and the Purinergic Signaling System*. Neuroscience, 2019. **405**: p. 137-147.
59. Ohsawa, K., et al., *Involvement of P2X4 and P2Y12 receptors in ATP-induced microglial chemotaxis*. Glia, 2007. **55**(6): p. 604-16.
60. Guo, S., H. Wang, and Y. Yin, *Microglia Polarization From M1 to M2 in Neurodegenerative Diseases*. Front Aging Neurosci, 2022. **14**: p. 815347.
61. Orihuela, R., C.A. McPherson, and G.J. Harry, *Microglial M1/M2 polarization and metabolic states*. British Journal of Pharmacology, 2016. **173**(4): p. 649-665.
62. Hagemeyer, N., et al., *Microglia contribute to normal myelinogenesis and to oligodendrocyte progenitor maintenance during adulthood*. Acta Neuropathol, 2017. **134**(3): p. 441-458.
63. Peferoen, L., et al., *Oligodendrocyte-microglia cross-talk in the central nervous system*. Immunology, 2014. **141**(3): p. 302-13.
64. Hughes, A.N. and B. Appel, *Microglia phagocytose myelin sheaths to modify developmental myelination*. Nat Neurosci, 2020. **23**(9): p. 1055-1066.
65. Miron, V.E., et al., *M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination*. Nat Neurosci, 2013. **16**(9): p. 1211-1218.
66. Lloyd, A.F. and V.E. Miron, *The pro-remyelination properties of microglia in the central nervous system*. Nature Reviews Neurology, 2019. **15**(8): p. 447-458.
67. Chen, A.-Q., et al., *Microglia-derived TNF- α mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain-barrier disruption after ischemic stroke*. Cell Death & Disease, 2019. **10**(7): p. 487.
68. Qin, C., et al., *Dual Functions of Microglia in Ischemic Stroke*. Neuroscience Bulletin, 2019. **35**(5): p. 921-933.
69. Chen, Y., et al., *Non-coding RNAs and neuroinflammation: implications for neurological disorders*. Exp Biol Med (Maywood), 2024. **249**: p. 10120.

70. Rock, R.B., et al., *Role of microglia in central nervous system infections*. Clin Microbiol Rev, 2004. **17**(4): p. 942-64, table of contents.
71. Chen, X., et al., *Microglia-mediated T cell infiltration drives neurodegeneration in tauopathy*. Nature, 2023. **615**(7953): p. 668-677.
72. Berchtold, D., et al., *Interaction of microglia with infiltrating immune cells in the different phases of stroke*. Brain Pathol, 2020. **30**(6): p. 1208-1218.

NÖROİNFLAMASYONDA MİKROGLİAL BİYOBELİRTEÇLER

Hakan Küçüksayan

Dr. Öğretim Üyesi Hakan Küçüksayan, Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kastamonu, Türkiye.
ORCID: 0000-0002-6955-2124

1. Giriş

Mikroglia, merkezi sinir sisteminin yerleşik immün hücreleri olarak, nörodejeneratif hastalıkların (NDH) patogeneğinde yalnızca “ikincil” yanıtlayıcılar değil, hastalık sürecini şekillendiren dinamik düzenleyiciler olarak konumlanmaktadır. Özellikle Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve Multipl Skleroz gibi NDH’lerde kronik nöroinflamasyonun sürdürülmesi, patolojik protein birikiminin temizlenmesi, sinaptik yeniden yapılanma ve doku onarım süreçlerinin önemli bir bölümü mikroglial aktivasyon durumlarıyla yakından ilişkilidir. Buna paralel olarak, mikroglial hücrelerden türeyen protein, lipid ve kodlanmayan RNA temelli moleküler imzalar hem hastalık biyolojisinin anlaşılmasında hem de klinik düzeyde erken tanı, prognoz tayini ve tedavi yanıtının izlenmesi açısından güçlü biyobelirteç adayları olarak öne çıkmaktadır.

Bu kitap bölümü, mikroglial kökenli moleküler biyobelirteçleri çok boyutlu bir bakış açısıyla ele almayı amaçlamaktadır. İlk olarak, mikroglial aktivasyon spektrumunun nörotoksik M1 yanıtından nöroprotektif M2 fenotipine uzanan geniş yelpazesi; pro- ve anti-inflamatuar sitokinler, kemokinler ve nörotrofik faktörler üzerinden ayrıntılı biçimde tartışılacaktır. Ardından, yağ asitleri ve lipid metabolizmasının, özellikle doymuş yağ asitleri, omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri ve kısa zincirli yağ asitleri üzerinden, mikroglial fonksiyon ve nöroinflamasyon üzerindeki çift yönlü etkileri ele alınacaktır. Bölümün devamında, mikroRNA’lar, uzun kodlanmayan RNA’lar (lncRNA), dairesel RNA’lar (circRNA) ve eksozomal ncRNA’lar gibi epitranskriptomik düzenleyicilerin, mikroglial fenotipik plastisiteyi ve inflamatuvar yanıtı nasıl yeniden programladığına odaklanılacaktır.

Son olarak ilerleyen bölümlerde mikroglial aktivasyonun BOS, kan biyobelirteçleri ve TSPO-PET gibi yöntemlerle nasıl izlendiği ve bu göstergelerin nörodejeneratif hastalıklardaki prognostik değerleri ele

alınacaktır. Ardından, TREM2 ve NLRP3 hedefli ajanlar, sinyal yolağı inhibitörleri, ncRNA temelli yaklaşımlar, metabolik düzenleme ve senolitikler gibi mikroglia odaklı tedavi stratejileri özetlenecektir. Son olarak, tek hücreli omikler, eksozom temelli taşıyıcılar ve CRISPR/Cas9 gibi yeni teknolojilerin mikroglia araştırmalarına sunduğı olanaklar tartışılacaktır. Böylece, mikroglial biyolojiyi moleküler mekanizmalardan klinik uygulamalara uzanan bütüncül bir çerçevede ele alan translasyonel bir temel sunulacaktır.

2. Mikroglial Kökenli Moleküler Biyobelirteçler

Nörodejeneratif hastalıklarda mikroglia, hastalık ilerleyişini şekillendiren temel immün hücre olarak, salgıladığı proteinler, lipid metaboliti değişimleri, eksozom içerikleri ve çeşitli kodlanmayan RNA molekülleri aracılığıyla hem nöroinflamasyonu hem de nöronal bütünlüğü doğrudan etkilemektedir. Bu moleküler, mikroglial aktivasyonun farklı evrelerini ve fenotiplerini yansıtmaı nedeniyle klinik biyobelirteç araştırmalarının odağı haline gelmiştir. Mikroglia-türevi biyolojik materyalin hem merkezi sinir sistemi içinde hem de periferik sıvılarda tespit edilebilir olması, bu hücreyi nörodejeneratif hastalıkların erken tanısı, hastalık şiddetinin izlenmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi açısından benzersiz bir konuma yerleştirmektedir. Bu bölümde, mikroglial aktivasyonun klinik ve biyolojik izlerini taşıyan protein, lipid, eksozom ve kodlanmayan RNA temelli biyobelirteç kategorileri ayrı başlıklar altında detaylı şekilde ele alınacaktır.

2.1. Protein yapılı biyobelirteçler

2.1.1. Pro-inflamatuvar Sitokinler ve Nörotoksitedeki Roller

Mikroglia, hasar veya patojenik protein agregatları (A β veya α -sinüklein gibi DAMP'ler) gibi nöroinflamatuvar uyarılara tepki olarak aktive olduğunda, morfolojik ve işlevsel olarak pro-inflamatuvar M1 fenotipine dönüşür. Akabinde M1 mikrogliaıdan salınan mediatörler, inflamasyonu başlatır, sürdürür ve nörotoksik sonuçlara yol açarlar [1, 2].

TNF- α , mikroglial aktivasyonun en güçlü belirleyicilerinden biri olup nöroinflamatuvar yanıtın hem başlatılmasında hem de ilerletilmesinde merkezi bir düzenleyici olarak kabul edilmektedir [2]. TNF- α , NF- κ B (Nükleer Faktör Kappa B) sinyal yolunu aktive ederek IL-1 β ve IL-6 gibi diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikler [3, 4]. Nörodejeneratif süreçlerde, TNF- α 'nın yükselmesi dopaminerjik nöron ölümüne katkıda bulunur [5]. Ayrıca, TNF- α endotel hücrelerinde sıkı bağlantı (tight junction) proteinlerinin ekspresyonunu azaltarak Kan-Beyin Bariyeri (BBB) bütünlüğünü bozar ve periferik immün hücrelerin

sızmasını kolaylaştırır [6, 7]. Aşırı TNF- α salınımı, sinaptik iletimi kolaylaştırabilir ve Multipl Skleroz'da (MS) eksitotoksisiteye yol açabilir [8, 9].

IL-1 β , nöroinflamatuvar yanıtın en merkezi ve güçlü mediatörlerinden biridir. NF- κ B yolağı tarafından upregüle edilen NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu sonucu Caspase-1 tarafından aktif formuna işlenir [10]. NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu, β -amiloid (A β) agregatları, Tau veya α -sinüklein gibi mis-katlanmış proteinler tarafından tetiklenir [11]. Yüksek IL-1 β seviyelerinin, NF- κ B ve MAPK (Mitogen-Aktifleştirilmiş Protein Kinaz) sinyal yolağını tetiklediği, bunun da inflamasyonla ilişkili genlerin yukarı regülasyonuna yol açtığı ve sonucunda hafıza bozuklukları ile ilişkili olduğu belirtilmektedir [3]. Ayrıca, IL-1 β , astrositleri nörotoksik A1 fenotipine dönüştüren sinyallerin (IL-1 α ve C1q ile birlikte) bir parçasıdır [12]. IL-1 β 'nın BBB geçirgenliğini artırarak nöroinflamasyonu şiddetlendirdiği de bildirilmiştir [13]. Mikroglia tarafından salgılanan bir diğer güçlü pro-inflamatuvar sitokin olan IL-6, TNF- α ve IL-1 β ile sinerji içinde çalışarak nöroinflamasyonu destekler [14]. IL-6, NDH hastalarının MSS dokularında ve beyin omurilik sıvısında (BOS) yüksek seviyelerde bulunduğu rapor edilmektedir [15, 16].

Mikroglia hücreleri, merkezi sinir sistemindeki başlıca Tip I interferon (IFN) kaynaklarıdır [2]. IFN- β 'nın, LPS ile uyarılmış Mikroglialarda TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve nitrik oksit (NO) gibi proinflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir [17]. Bununla birlikte travmatik beyin hasarı sonrasında hasarlı nöronlarda ortaya çıkan uzun süreli stres yanıtı, IFN- β üretimini artırarak STAT1 aracılı sinyal yolunu aktive ettiği ve böylece M1-benzeri mikroglial yanıt ile nöroinflamatuvar süreçlerin güçlenmesine katkıda bulunduğu belirtilmektedir [18]. Tip I IFN sinyali, IFNAR üzerinden STAT1 ve STAT2'nin aktivasyonu ile iletilir ve bu yolak, Parkinson ve Alzheimer gibi çeşitli patolojik durumlarda aşırı inflamatuvar yanıtların ortaya çıkmasında kritik rol oynar [2, 19, 20]. Buna karşılık Tip II interferon olan IFN- γ , T hücreleri ve NK hücrelerinden salınır ve Mikroglia üzerinde JAK/STAT yolunu (özellikle STAT1) aktive ederek M1 polarizasyonunu ve iNOS gibi M1 belirteçlerinin yukarı regülasyonunu güçlendirir [21, 22].

Mikroglia, MSS'deki ana kemokin kaynaklarından biri olarak, inflamatuvar sinyalleri periferiye yaymaktan sorumludur [23]. Mikroglia tarafından salınan CCL2, BBB'nin bozulmasıyla birlikte monositlerin ve makrofajların MSS'ye sızmasını sağlamak için kritik bir kemoatraktan olup kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulmasında kritik rol oynadığı belirtilmektedir [7, 24]. CXCL1, CXCL10, CCL5: Bu kemokinler, inflamatuvar koşullar altında T hücrelerinin ve diğer lökositlerin lezyon

bölgelerine göçünü kolaylaştırır [1, 25]. Mikroglia, T hücrelerinin aktivasyonu ve MSS'ye sızması için gerekli olan bu kemokinleri üretmektedir [25].

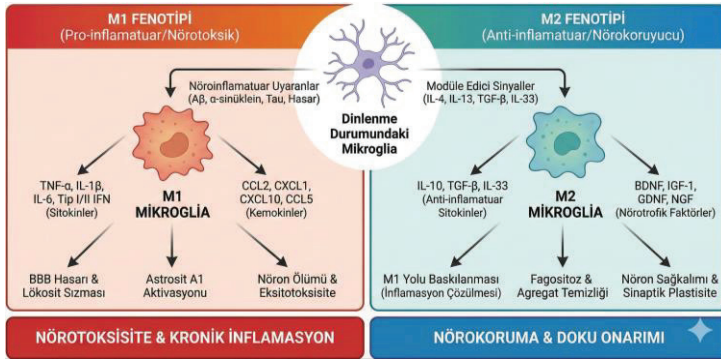
2.1.2. Anti-inflamatuvar Sitokinler ve Nörokorumadaki Roller

Mikroglia, doku onarımını teşvik etmek ve nöroinflamasyonu sonlandırmak amacıyla alternatif M2 fenotipine geçtiğinde, anti-inflamatuvar sitokinler ve nörotrofik faktörler salgılar. Bu fenotip, nöroprotektif etkileri nedeniyle önemlidir ve M1 fenotipi tarafından başlatılan hasarı onarmayı hedefler [26, 27].

İnterlökin-10 (IL-10), M2 Mikroglialardan salınan temel bir anti-inflamatuvar sitokindir [28]. IL-10, pro-inflamatuvar sitokinlerin (özellikle TNF- α ve IL-1 β) üretimini ve salınımını baskılayarak inflamatuvar yanıtın kuvvetini ve süresini kontrol eden önemli bir negatif düzenleyicidir. IL-10, PI3K yolu aracılığıyla IL-1 β ve TNF- α üretimini sınırlayarak inflamatuvar yanıtı modüle eder [2]. Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β (TGF- β), Mikroglia ve astrositler tarafından salınan TGF- β , nörokoruyucu ve anti-inflamatuvar fonksiyonlara sahiptir. TGF- β , Mikroglial homeostatik durumunun korunması için kritik öneme sahiptir [29]. TGF- β sinyal yolağı, M2 polarizasyonunu desteklerken, aynı zamanda IL-6, IFN ve bazı kemokinlerin (CCL2 gibi) üretimini de baskılar [30]. İnterlökin-4 (IL-4) ve İnterlökin-13 (IL-13) sitokinleri (genellikle Th2 hücreleri tarafından üretilir) M2 polarizasyonunu indükler [1, 26]. IL-4, Mikroglia'da M2 belirteçleri olan Arjinaz-1 (Arg-1) ve Ym-1'in (Chitinase-like protein 3) ekspresyonunu artırır. Bu sitokinler aynı zamanda pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini ve iNOS aktivitesini azaltır [1, 31, 32]. Astrositlerden türetilen bir sitokin olan IL-33, mikroglia'nın fagositoz yeteneğini artırarak fizyolojik roller üstlenir ve NDH modellerinde nöroprotektif etkiler göstererek iyileşmeyi teşvik eder [33, 34]. Ayrıca Mikroglia kaynaklı IL-33'ün, bağışıklık tepkisini düzenlediği ve MSS hasarı sonrası iyileşmeyi desteklediği rapor edilmiştir [35].

BDNF, IGF-1, GDNF, NGF gibi M2 Mikroglialardan salınan nörotrofik faktörler, nöronların hayatta kalmasını, sinaptik plastisiteyi ve nörojenezi destekleyerek nörokoruma sağlarlar [2, 36, 37]. Özellikle Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF), sinaptik plastisiteyi geliştirir ve post-inme iyileşmesine katkıda bulunur [38]. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1), M2 Mikrogliayla ilişkilidir ve nöronal sağkalımı destekler [36]. Bu anti-inflamatuvar mediatörlerin sürekli salınımı, inflamasyonun çözülmesini sağlayarak NDH patolojisini (A β ve Tau agregatları gibi) temizleme yeteneğini (fagositoz) artırır ve doku onarımını destekler [2, 29]. Sonuç olarak M2 polarizasyonuna geçiş, Mikroglia'yı nörotoksistenden nöroproteksiyona yönlendiren kilit bir mekanizmadır.

Sonuç olarak, mikrogliyal aktivasyon spektrumu nörotoksik M1 yanıtından nöroprotektif M2 fenotipine uzanan dinamik bir süreçtir ve bu dönüşüm, salınan sitokinler, kemokinler ve nörotrofik faktörler aracılığıyla MSS'deki inflamatuvar dengeyi belirgin biçimde şekillendirir. Şekil 1'da görüldüğü üzere, M1 fenotipinin sürdürdüğü pro-inflamatuvar mediatörler nörodejenerasyonu beslerken, M2 fenotipi anti-inflamatuvar sitokinler ve trofik faktörler yoluyla doku onarımını ve nörokorunmayı desteklemektedir. Bu nedenle, M1/M2 polarizasyonunun moleküler belirleyicilerinin anlaşılması, nörodejeneratif hastalıkların biyobelirteç ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik bir temel sunmaktadır.



Şekil 1. Mikrogliyal M1 ve M2 fenotiplerinin inflamatuvar ve nöroprotektif protein yapılı biyobelirteç ağının şematik gösterimi.

2.2. Yağ Asitlerinin Nöroinflamasyonda ve Mikroglia Metabolizmasındaki Etkileri

Mikroglia, MSS'nin yerleşik immün hücreleri olarak, yağ asitleri (YA) ve lipid metabolizmasıyla yakından ilişkili olan nöroinflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır [12]. Beyin, kuru ağırlığının yaklaşık %60'ını lipidlerden oluşturur ve bu lipidlerin MSS homeostazisinin sürdürülmesindeki önemi büyüktür [39, 40]. Ancak, lipid metabolizmasındaki dengesizlik, Mikrogliyal işlev bozukluğu ve dolayısıyla NDH patogenezi hızlandıran kronik nöroinflamasyon ile ilişkilendirilmiştir [12]. Mikroglia'nın inflamasyon sürecindeki rolü, çevreden gelen YA sinyallerine karşı gösterdiği tepkilere ve kendi iç lipid metabolizmasını yönetme yeteneğine bağlıdır. Bu bölümümüzde YA'lerinin mikroglia hücrelerinin lipid metabolizmalarında ve nöroinflamasyon sürecinde nasıl rol oynadıkları tartışılacaktır.

2.2.1. Proinflamatuvar Sinyal Olarak Doymuş Yağ Asitleri

Yüksek yağlı diyetler ve obezite, plazmadaki serbest YA seviyelerini artırarak kronik inflamasyon riskini önemli ölçüde yükseltir [5]. Özellikle doymuş yağ asitleri (DYA), MSS'de nöroinflamasyonu hızla tetikleyen temel çevresel faktörlerdendir [41]. Mikroglia, DYA'ya (örneğin Palmitat) doğrudan yanıt verebilir ve bu durum, hızla proinflamatuvar bir yanıt oluşturmalarına neden olur [5]. DYA'nın MSS'deki inflamatuvar aktivitesi, innate immün reseptör Toll-Like Reseptör 4 (TLR4) yoluyla sinyalizasyonun aktivasyonunu içerir. DYA'ların tetiklediği TLR4 aktivasyonu, IKK- β /NF- κ B ve MAPK (p38 ve JNK) sinyal yollarını uyararak, Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) ve İnterlökin-1 β (IL-1 β) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırır. Sonuç olarak bu, nöronal hasarı şiddetlendiren bir döngü başlatır [41, 42]. Ayrıca, nörodejeneratif süreçlerde DYA metabolizmasının bir sonucu olan seramid gibi toksik lipid metabolitlerinin yüksek konsantrasyonları, NLRP3 inflamozomunu aktive ederek IL-1 β salınımını modüle eder [5]. Palmitik asit ayrıca Mikroglia'da endoplazmik retikulum (ER) stresini tetikleyebilir ve bu stres, NF- κ B, JNK ve NLRP3 aktivasyonu yoluyla inflamasyona katkıda bulunur [5, 43, 44].

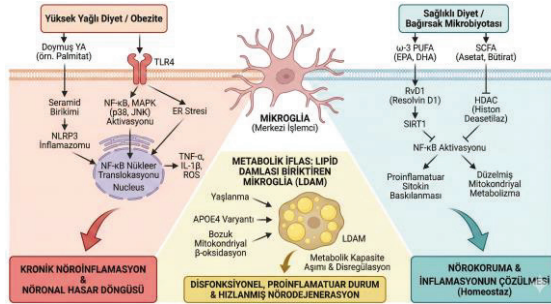
2.2.2. Anti-inflamatuvar ve Nöroprotektif Yağ Asitleri

Doymuş yağ asitlerinin aksine, bazı YA türleri, özellikle omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (ω -3 PUFA'lar) ve bağırsak mikrobiyotasından türetilen Kısa Zincirli Yağ Asitleri (KZYA/SCFA'lar), MSS'de anti-inflamatuvar ve nöroprotektif etkiler gösterir. Eicosapentaenoic asit (EPA) ve Docosahexaenoic asit (DHA) gibi ω -3 PUFA'lar, proinflamatuvar sitokin üretimini baskılar ve mikroglial aktivasyon durumunu daha az reaktif, nöroprotektif bir fenotipe doğru kaydırmaya yardımcı olur [45-47]. ω -3 PUFA'ların anti-inflamatuvar etkileri, Resolvin D1 (RvD1) gibi özel pro-çözücü mediatörler aracılığıyla gerçekleşir [48]. RvD1, Mikroglia'da HMGB1/TLR4/NF- κ B yolunu inhibe ederek nöroinflamasyonu azaltır. Bu mekanizma, Sirtuin 1 (SIRT1) aktivasyonu ile ilişkilidir; SIRT1, HMGB1'in deasetilasyonunu teşvik ederek NF- κ B aktivitesini baskılar [49]. ω -3 PUFA'ların TLR4 yolunu inhibe etmesi, nöroinflamasyonu ve apoptozu azaltarak nörokoruma sağlar [50, 51]. Bağırsak mikrobiyotasının sindirilemeyen lifleri fermente etmesiyle oluşan Kısa Zincirli Yağ Asitleri (SCFA'lar) adı verilen çeşitli metabolitler (asetat, propiyonat, bütirat), mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla Mikroglial işlevi düzenler [3, 52]. Bütirat takviyesi, Alzheimer modellerinde Mikroglial aktivasyonu ve pro-inflamatuvar sitokin seviyelerini düşürmüştür [53]. Asetatın, TLR/NF- κ B/ERK/JNK sinyal yollarını inhibe ederek A β 'nın neden olduğu Mikroglial inflamasyonda anti-inflamatuvar özellikler gösterdiği kanıtlanmıştır [54].

SCFA'lar genel olarak histon deasetilaz (HDAC) aktivitesini düşürerek NF- κ B'nin nükleer translokasyonunu engeller [52, 55]. Ayrıca, önemli bir SCFA olan asetatın Mikroglial olgunlaşmayı sağladığı, homeostatik metabolik durumu düzenlediği ve germ-free (mikroplardan arındırılmış) farelerde ROS üretimini ve bozulmuş mitokondriyal metabolizmayı düzelterek koruyucu Mikroglial aktivite için önemli olduğu bildirilmektedir [56].

2.2.3. Mikroglia'nın Lipid Metabolizmasındaki İkili Rolü: Lipid Damlası Biriktiren Mikroglia

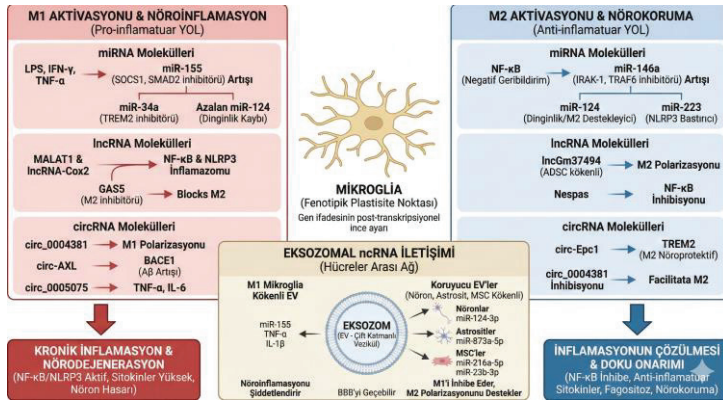
Mikroglia, debris ve patojenleri fagositoz yoluyla temizleyen profesyonel fagositlerdir. Ancak, MSS'deki patolojik süreçler ve yaşlanma sırasında, Mikroglial lipid içeriği metabolik kapasiteyi aştığında, Lipid Damlacıkları (LD'ler) hücre içinde birikerek Lipid Damlası Biriktiren Mikroglia (LDAM'ler/LLM'ler) adı verilen ayrı bir popülasyon oluşturur. LDAM'ler, NDH'lerde disfonksiyonel ve proinflamatuvar bir durumun işareti olarak ortaya çıkar [12, 57, 58]. LD oluşumu, genellikle APOE gen varyantları (özellikle APOE4) ve lipid metabolizmasıyla ilişkili genlerin (örneğin, ACSL) disregülasyonu ile ilişkilidir [57]. APOE4 Mikrogliasında artan lipid birikimi, daha fazla inflamasyon ve nörotoksosite ile ilişkilendirilmiştir [59]. Mikroglialdaki lipid metabolizması bozuklukları (örneğin, mitokondriyal β -oksidasyonun bozulması), LD oluşumuna ve proinflamatuvar polarizasyonu şiddetlendiren mitokondriyal disfonksiyona yol açar [12]. Bu LDAM'ler, Mikroglial aktivasyonun nörodejenerasyonu destekleyen zararlı bir fenotipe kaydığını gösteren önemli bir biyolojik işarettir [57]. Özetle, mikroglialın yağ asitlerine ve lipid metabolizmasındaki değişikliklere verdiği yanıt, nöroinflamasyonun artmasına veya baskılanmasına doğrudan yön veren temel bir mekanizmadır. Şekil 2'de görüldüğü üzere, zararlı lipid birikimi proinflamatuvar bir durumu desteklerken, koruyucu yağ asitleri mikroglial işlevi dengeleyerek nöroprotektif bir ortam oluşturmaktadır.



Şekil 2. Yağ asidi sinyallerinin ve lipid metabolizması değişimlerinin mikroglia aracılı nöroinflamatuvar etkilerinin şematik gösterimi.

2.3. Kodlanmayan RNA (ncRNA) molekülleri

Mikroglia, MSS yerleşik immün hücreleri olarak, nörodejeneratif hastalıkların (NDH) ilerlemesini ve nöroinflamasyonun yönetimini, kodlanmayan RNA (ncRNA) molekülleri aracılığıyla sağlanan karmaşık gen düzenleyici ağlar üzerinden de gerçekleştirmektedir. Bu ncRNA'lar, Mikroglial fenotipik plastisiteyi, pro-inflamatuar (M1) veya anti-inflamatuar (M2) duruma doğru eğilimi, belirleyen gen ifadesinin post-transkripsiyonel düzeyde hassas ayarını düzenlemektedir. Bu bölümde, kodlanmayan RNA moleküllerinin Mikroglial işlevleri ve nöroinflamasyon sürecinin düzenlenmesindeki rollerinin nasıl şekillendiği tartışılacaktır (Şekil 3).



Şekil 3. Nöroinflamasyonun mikroglia aracılı modülasyonunda ncRNA tabanlı moleküler mekanizmaların şematik gösterimi.

2.3.1. mikroRNA (miRNA) Molekülleri

MikroRNA (miRNA) molekülleri, yaklaşık 18 ila 25 nükleotitten oluşan küçük ncRNA'lar olup, genellikle haberci RNA'nın (mRNA) 3' uç çevrilmeyen bölgesine (UTR) bağlanarak mRNA yıkımına veya protein sentezinin engellenmesine yol açar [60]. Nöroinflamasyonda, miRNA profilleri Mikroglial aktivasyon durumuna göre farklılık gösterir [61]. Örneğin, miR-155, LPS, IFN- γ ve TNF- α gibi pro-inflamatuar uyaranlar tarafından güçlü bir şekilde upregüle edilir [62]. miR-155, SOCS1 ve SMAD2 gibi anti-inflamatuar proteinleri hedef alarak inflamasyonu potansiyelize eden temel bir pro-inflamatuar faktör olarak işlev görür [63]. AD'de yüksek miR-155 seviyeleri Mikroglial aktivasyon ve nörotoksisite ile ilişkilendirilmiştir [64]. Buna karşın, miR-146a, NF- κ B tarafından yukarı regüle edilen ve inflammatuar yanıtlar için önemli bir negatif geri bildirim düzenleyicisi görevi gören bir miRNA'dır [62]. miR-146a, NF- κ B

aktivitesini sınırlandırmak için IRAK-1 ve TRAF6 adaptör proteinlerini hedefler [65]. Yine, miR-124, Mikroglial dinginliği (M0/M2 fenotipi) desteklemede kritik rol oynar; bu miRNA'nın aşağı regülasyonu Mikroglialı aktive edilmiş (M1) duruma iter [60, 62]. Fonksiyonel olarak, miR-34a'nın yukarı regülasyonu TREM2 ekspresyonunu baskılayarak Mikroglial Aβ temizleme yeteneğini azaltır [66]. Ayrıca, miR-223 ise NLRP3 inflamazom aktivasyonunu bastırarak anti-inflamatuvar etkiler gösterdiği bildirilmektedir [60].

2.3.2. Uzun Kodlanmayan RNA (lncRNA) Molekülleri

Uzun kodlanmayan RNA (lncRNA) molekülleri, 200 nükleotitten daha uzun RNA'lar olup, gen ifadesini miRNA süngeri (ceRNA), iskele (scaffold) veya rehber (guide) rolleriyle düzenler [37]. Birçok lncRNA, Mikroglial inflamasyonu teşvik eder: MALAT1'in yukarı regülasyonu, PD'de EZH2'yi Nrf2 promotörüne toplayarak inflamazom aktivasyonunu destekler [67]. MALAT1, ayrıca İskemik İnme (IS) sonrası NF-κB sinyalizasyonunu etkinleştirerek nöroinflamasyonu şiddetlendirir [68]. lncRNA-Cox2, NF-κB p65 ile etkileşime girerek NLRP3 inflamazom aktivasyonunu ve pro-inflamatuvar sitokin salınımını teşvik eder [69]. GAS5, Nörodejeneratif Bozukluklarda (NDB) pro-inflamatuvar fenotipi desteklemek için PRC2'yi toplayarak M2 polarizasyonunu (IRF4 transkripsiyonu üzerinden) engeller [60]. Öte yandan, bazı lncRNA'lar nöroprotektif etkilere sahiptir; örneğin, yağ dokusu kökenli Mezenkimal Kök Hücrelerden (ADSC) türetilen eksozomlardaki lncGm37494, miR-130b-3p/PPARγ eksenini üzerinden Mikroglialı M2 polarizasyonuna yönlendirir [70]. Nespas, TAK1 ve TRIM8 ile etkileşime girerek NF-κB aktivasyonunu engeller ve IS sonrası nöroinflamasyonu hafifletir [71].

2.3.3. Dairesel RNA (circRNA) Molekülleri

Dairesel RNA'lar (circRNA'lar), geri birleştirme (back-splicing) yoluyla oluşan, uçları bulunmadığı için oldukça kararlı halka yapısındaki RNA molekülleridir. Bu yapı onları nükleazlara karşı dirençli kılar ve özellikle beyinde yüksek düzeyde birikmelerine yol açar. circRNA'lar çoğunlukla miRNA'ları "sünger" gibi bağlayarak onların hedef mRNA'lar üzerindeki baskılayıcı etkisini azaltır ve böylece gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Mikroglia aracılı nöroinflamasyonda çeşitli circRNA'ların hem koruyucu hem de zararlı etkiler gösterebildiği ortaya konmuştur [72]. Örneğin circ-Epc1, miR-770-3p'yi süngerleyerek TREM2 ekspresyonunu artırır ve Mikroglialın M2 nöroprotektif fenotipe yönelmesine katkı sağlar [60]. circTREM2_1, TREM2 geninin alternatif eklenmesiyle oluşur ve ekspresyon düzeyleri Alzheimer hastalarının

entorinal korteksinde A β birikimiyle ters orantılı bulunmuştur; bu durum olası koruyucu bir rolü destekler [73]. Buna karşılık circ_0004381, A β ₁₋₄₂ ile uyarılmış nöronlarda artar ve miR-647/PSEN1 eksenini üzerinden M1 polarizasyonunu güçlendirirken, inhibisyonu M2 fenotipini kolaylaştırır [60]. circ-AXL (circ_0002945) ise miR-328'i baskılayarak BACE1 düzeylerini artırır ve AD modellerinde inflamasyon, apoptoz ve nörit kaybını şiddetlendirir [60, 74]. Nöropatik ağrı modellerinde circ_0005075, miR-151a-3p/NOTCH2 yolunu aktive ederek COX-2, IL-6 ve TNF- α salınımını artırır ve belirgin bir nöroinflamatuvar yanıt oluşturur [75]. circHECTD1 ise astrositlerde miR-142/TIPARP yolu aracılığıyla otofajiyi artırır ve MSS inflamasyonuna katkıda bulunur [76]. Genel olarak tüm bu bulgular, circRNA'ların Mikroglial fenotipin düzenlenmesinde, A β ve PSEN1 gibi nörodejeneratif proteinlerin kontrolünde ve inflamatuvar sinyal yollarının modülasyonunda önemli düzenleyici moleküller olduğunu göstermektedir.

2.3.4. Eksozomal Kodlanmayan RNA Molekülleri

ncRNA'ların hücreler arası iletişimi, en bilinen ekstraselüler vezikül türü olan eksozomlar aracılığıyla gerçekleşir. Eksozomlar, hemen hemen her hücre tipinden salgılanan nano boyutlu, çift katmanlı lipid veziküllerdir ve ncRNA'lar da dahil olmak üzere ebeveyn hücrenin patofizyolojik durumunu yansıtan kargoları taşıyarak hücreler arası iletişim kurar [1, 77]. EV'ler, Kan-Beyin Bariyerini (BBB) geçebilme yetenekleri sayesinde MSS hastalıklarında sinyal iletimi ve potansiyel tedavi araçları olarak öne çıkar [72]. Mikroglia kökenli EV'ler, pro-inflamatuvar (TNF- α , IL-1 β , miR-155) [78] veya anti-inflamatuvar (miR-124-3p) kargolar taşıyarak nöroinflamasyonu hafiflettiği rapor edilmiştir [79]. Örneğin, nöronlardan salınan EV'ler, Mikrogliaya miR-124-3p ileterek PI3K/AKT/NF- κ B yolunu baskılayabilir ve M1 aktivasyonunu inhibe ederek nöroproteksiyon sağlayabilir [80]. Astrosit kökenli EV'ler, miR-873a-5p gibi ncRNA'ları Mikrogliaya taşıyarak NF- κ B sinyalizasyonunu inhibe eder ve M2 polarizasyonunu destekler [81]. Mezenkimal Kök Hücre (MSC) kökenli EV'ler, Mikroglialarda TLR4/NF- κ B yolağını baskılayan ve M2 polarizasyonunu teşvik eden miR-216a-5p veya miR-23b-3p gibi ncRNA'lar taşıyarak güçlü anti-inflamatuvar etkiler gösterir ve iskemik inme gibi durumlarda nöroinflamasyonu azaltır [82, 83]. Sonuç olarak MSS'de bulunan eksozomlar, nöroinflamasyonu modüle ederek nörodejeneratif hastalıkların fizyopatolojilerinde önemli yer tuttuğu açıktır. Mikroglia kökenli ya da nöron ve astrosit gibi diğer MSS hücrelerinden salgılanan eksozomlar, taşıdıkları ncRNA'lar aracılığıyla mikroglia hücrelerini doğrudan hedef alır ve onların pro-inflamatuvar (M1) veya anti-inflamatuvar (M2) fenotipe yönelimini düzenler. Bu hedefli etkileşim, nöroinflamatuvar sürecin şiddetini ve seyrini belirleyen önemli bir kontrol mekanizması olarak kabul edilmektedir.

3. Prognostik Yaklaşımlar

Nörodejeneratif hastalıkların (NDH) patogenezinde merkezi sinir sistemi (MSS) homeostazisinin temel düzenleyicisi olan mikroglia, bu hastalıklarda görülen kronik nöroinflamasyonu şiddetlendirmede veya çözmede kilit bir rol oynamaktadır. Bu karmaşık ikili rol göz önüne alındığında, mikroglial aktivasyon durumlarını ve işlev bozukluklarını anlamak hem prognostik belirteçler geliştirmek hem de etkili tedavi stratejileri tasarlamak için hayati önem taşımaktadır.

Nöroinflamasyonun kronikleşmesi, Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH) ve Multipl Skleroz (MS) gibi NDH'lerin seyrini belirleyen ortak bir patolojik özelliktir [2]. Bu bağlamda, mikroglial aktivasyonun erken ve doğru tespiti, hastalığın ilerlemesi ve şiddeti hakkında değerli prognostik bilgiler sağlamaktadır. Geleneksel olarak, mikroglial aktivasyon, özellikle AH ve PH hastalarının beyin dokularında HLA-DR (MHC II) ve CD68 gibi belirteçleri yüksek düzeyde ifade eden reaktif mikrogliaların (CD68+ mikroglia) varlığıyla tanımlanmıştır [84]. Özellikle, Nörodejeneratif Hastalıklarla İlişkili Mikroglia (DAM) alt gruplarının belirlenmesi, AH patogenezinde P2ry12, CX3CR1 ve Tmem119 gibi homeostatik genlerin azaldığı, ApoE, TREM2 ve Lpl gibi genlerin ise arttığı benzersiz bir genetik imza sunarak NDH'ler için yeni biyolojik belirteçleri ortaya çıkarmıştır [84, 85]. Lipit damlacıkları biriktiren mikroglia (LDAM) popülasyonu, NDH ve yaşlanmada disfonksiyonel ve proinflamatuvar bir durumun işareti olarak tanımlanmış, artan inflamasyon ve nörotoksisiteye katkıda bulunmuştur [58, 86].

MSS'deki mikroglial aktiviteyi invazif olmayan bir şekilde görüntülemek için kullanılan en önemli yöntemlerden biri, aktive mikroglialar tarafından aşırı ifade edilen 18 kDa Translatör Proteinini (TSPO) hedef alan Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) görüntülemesidir. TSPO PET, AH, PH, ve frontotemporal demans gibi NDH'lerde nöroinflamasyonu izlemek için yaygın olarak kullanılmakta olup, artan TSPO bağlanması genellikle hastalık şiddeti ve ilerlemesiyle ilişkilendirilmektedir [86]. Ayrıca, mikroglial işlev bozukluğunu ve nöronal hasarı yansıtan omurilik sıvısı (BOS) ve kan bazlı sıvı biyobelirteçleri de prognostik araçlar olarak önem kazanmıştır [87]. Nörofilament hafif zincir (NfL), aksonal dejenerasyonu gösteren ve NDH'lerde yüksekliği prognozla ilişkilendirilen önemli bir belirteçtir [86]. Astrosit aktivasyonunu gösteren Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) ve innate immün aktivasyonu gösteren Kitinaz-3 benzeri protein 1 (CHIT1/YKL-40), AH ve MS gibi hastalıklarda mikroglial aktivasyon ve hastalık ilerlemesiyle korelasyon göstermiştir [86, 88]. NDH'lerde inflamatuvar yanıtın yoğunluğunu ve süresini yansıtan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyeleri de kötü prognozla ilişkilidir

[86]. Tüm bu sıvı biyobelirteçler, mikroglial aktivasyonun moleküler düzeydeki izlerini yansıtırken, hastalık şiddetinin değerlendirilmesine yönelik tamamlayıcı araçlar sunar. Bu nedenle, TSPO hedefli PET görüntülemelerine benzer şekilde, bu biyobelirteçlerin de mikroglial aktivasyonun izlenmesinde tamamlayıcı araçlar olarak kullanılabilmesi önerilmektedir.

4. Tedavi Stratejileri İçin Moleküler Yaklaşımlar

MSS'deki kronik nöroinflamasyonu ele alan temel terapötik strateji, mikroglia'yı nörotoksik proinflamatuvar M1 fenotipinden nöroprotektif ve onarıcı M2 fenotipine yönlendirmeyi amaçlamaktadır [8]. Bu polarizasyonu modüle etmek, NDH'lerde patolojik protein agregatlarının (amiloid, tau, α -sinüklein) temizlenmesini artırabilir, doku onarımını teşvik edebilir ve nöronal sağkalımı destekleyebilir [2]. Bu amaçla mikroglial aktivasyon döngülerini hedef alan birkaç temel moleküler yolak bulunmaktadır. TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2), mikroglial fagositik aktiviteyi artırmak ve nöroinflamasyonu baskılamak için kritik bir reseptör olarak öne çıkmaktadır. TREM2 agonistleri veya aktivatör antikoru (örneğin AL002, VG-3927) şu anda AH ve ALS için klinik deney aşamasındadır [86]. NLRP3 inflamatuvar kompleksi, kaspaz-1'i aktive ederek IL-1 β ve IL-18 salınımını tetikleyen ve nöroinflamasyona neden olan temel bir innate immün sensördür [50]. MCC950 (Dapansutril) gibi NLRP3 inhibitörleri, inflamatuvar kaskadı durdurarak AH, PH ve inme gibi hastalıklarda nöroinflamasyonu hafifletmek için umut vaat etmektedir [86].

Mikroglial aktivasyonun moleküler temelini oluşturan NF- κ B, MAPK ve JAK/STAT gibi sinyal iletim yolları, nöroinflamasyonun başlatılması ve sürdürülmesinde kritik düğüm noktalarıdır. Bu yollarındaki aşırı veya kontrolsüz aktivasyon, nörodejeneratif hastalıkların ilerleyişini hızlandırdığı için terapötik müdahaleler açısından başlıca hedefler olarak öne çıkmaktadır. NF- κ B (Nükleer Faktör Kappa B), M1 polarizasyonunu ve proinflamatuvar genlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) ifadesini yönlendiren merkezi bir transkripsiyon faktörüdür ve NF- κ B aktivasyonunu inhibe eden veya aşağı regüle eden bileşikler (örneğin Bezisterim/NE3107) terapötik ilgi görmektedir [89, 90]. HMGB1 (High Mobility Group Box 1), ekstraselüler olarak salındığında TLR4-NF- κ B sinyal yolunu aktive eden bir tehlike sinyalidir ve Arctiin, Geniposidic acid gibi HMGB1'i bloke eden bitkisel kökenli doğal bileşiklerin mikroglial nöroinflamasyonu baskıladığı belirtilmektedir [91, 92]. Benzer şekilde, MW150 gibi p38 inhibitörleri ve Baricitinib gibi JAK inhibitörleri de klinik araştırmalarda incelenmektedir [50, 93].

Mikroglia fonksiyonlarını doğrudan etkileyen ncRNA'lar, nöroinflamasyonun seyrini belirleyen kritik düzenleyiciler olarak ortaya çıkmış ve bu nedenle nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için etkili ve yenilikçi yaklaşımlar geliştirilmesinde önemli bir hedef hâline gelmiştir. Bu moleküllerin terapötik olarak modüle edilmesi, mikroglial aktiviteyi yeniden dengeleyerek hastalık progresyonunu yavaşlatma potansiyeli taşımaktadır. ncRNA'lar bu süreçleri modüle etmek için özel olarak tasarlanmış stratejiler sunar. Antisens Oligonükleotidler (ASO'lar) veya miRNA mimikleri (örneğin, anti-miR-155, mimik-miR-124 ve mimik-146), M1 polarizasyonunu yöneten sinyal yollarını (TLR/NF- κ B gibi) modüle etmek için kullanılabilir [62]. Örneğin, miR-155'i hedeflemek, ALS fare modellerinde anormal mikrogliaları onarmış ve hastalık seyrini hafifletmiştir [94].

Metabolik modülasyon da kritik bir hedeftir; PKM2 (Pirüvat Kinaz M2), proinflamatuvar glikolizi yönlendirir ve PKM2 aktivatörleri/inhibitörleri (örneğin, ACT-001) nöroinflamatuvar hastalıklar için potansiyel tedavilerdir [95]. Omega-3 gibi ω -3 PUFA'lar ve bunların türevleri olan Resolvin'ler, HMGB1/TLR4/NF- κ B yolunu modüle ederek anti-inflamatuvar etki gösterir ve nöroproteksiyon sağlar [45]. Ayrıca, senolitikler (örneğin, Dasatinib ve Quercetin kombinasyonu), hücresel yaşlanma (senesens) ile ilişkili olan SASP'ı (Senescence-Associated Secretory Phenotype) salgılayan yaşlı hücreleri seçici olarak öldürerek nöroinflamasyonu azaltmayı hedeflemektedir [96].

Tüm bu bulgular, mikroglial aktiviteyi yeniden programlamaya yönelik sinyal yolları, ncRNA düzenleyici ağları ve metabolik modülasyon temelli müdahalelerin, nörodejeneratif hastalıkların seyrini değiştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, bu üç düzeyi bir arada hedefleyen kombine terapötik yaklaşımlar, geleceğin en umut verici nöroinflamasyon odaklı tedavi stratejileri arasında değerlendirilmektedir.

5. Gelecek Perspektifler

NDH'lerin tedavisine yönelik gelecekteki çabalar, mikroglial biyolojinin yüksek derecede heterojen ve bağlama bağımlı doğası nedeniyle hassas ve hedefe yönelik yaklaşımlara odaklanmalıdır. Geleneksel M1/M2 dikotomisinin sınırlamaları göz önüne alındığında, araştırmalar artık tek hücreli omik teknolojileri (scRNA-seq ve snRNA-seq) kullanarak mikroglial alt popülasyonların (örneğin DAM, LDAM, IFN-R) benzersiz genetik imzalarını ve dinamik spasyal-zamansal geçişlerini aydınlatmaya çalışmaktadır [86]. Bu, her hastanın hastalığının ilerlemesini doğru bir şekilde izlemek için birincil koşul olan,

biyobelirteçler tarafından yönlendirilen kişiselleştirilmiş tıp paradigmasının geliştirilmesi için bir temel oluşturmaktadır.

Etkili NDH terapilerinin geliştirilmesinin önündeki en büyük engellerden biri Kan-Beyin Bariyerini (KBB) aşma ve hedeflenen ilacın ulaştırılması olarak kabul edilmektedir [8]. Bu zorluğun üstesinden gelmek için, Ekstraselüler Veziküller (EV'ler) veya Eksozomlar (özellikle Mezenkimal Kök Hücrelerden, MSC'lerden türetilenler) gibi doğal nanoparçacıklar umut verici teslimat sistemleri olarak kabul edilmektedir [1, 72, 97]. Bu EV'ler, düşük immünojenisiteye ve KBB'yi geçme yeteneğine sahiptirler, ncRNA'lar gibi terapötik yükleri doğrudan mikrogliyalara veya nöronlara iletebilirler [98]. Gelecekteki çalışmalar, hedeflenen hücreye özgüllüğü artırmak için EV yüzey modifikasyonlarına (örneğin, RVG peptitleri veya dopamin konjugasyonu) ve MSC kaynak hücrelerinin terapötik etkinliğini yükseltmek için ön koşullandırılmasına (örneğin, hipoksi ile ön koşullandırma) odaklanmansı beklenmektedir [4, 98, 99].

Nörodejeneratif hastalıkların karmaşık yapısı, mikrogliyal aktivitenin hedeflenmesini ve nöroinflamasyonun hassas düzenlenmesini terapötik açıdan giderek daha önemli hâle getirmektedir. Bu doğrultuda geliştirilen moleküler düzenleme teknolojileri ve entegre tedavi yaklaşımları, hastalık progresyonunu yavaşlatma potansiyeli taşıyan umut verici stratejiler sunmaktadır. Özellikle genomda nokta düzeyinde değişiklik yapabilen CRISPR-Cas9 sistemi, bu yeni tedavi platformlarının merkezinde yer almaktadır. CRISPR/Cas9 sistemindeki ilerlemeler, ncRNA'ların hassas genetik düzenlenmesi ve hedeflenmesi için potansiyel sunmakta, bu da nöroinflamasyonu modüle etme ve NDH'leri tedavi etme çabalarında yeni bir yol açmaktadır [100]. Ayrıca, entegre yaklaşımlar (örneğin, inflamasyonun çözünürlüğü için anti-inflamatuar ajanlar ve nöroprotektif faktörler gibi kombinasyon terapileri) ve multimodal biyobelirteçlerin (ncRNA'lar, görüntüleme, omik veriler) entegrasyonu, tedavi stratejilerinin optimize edilmesinde anahtar olacaktır. Bu, NDH'lerin tedavisinde daha etkili, daha az yan etkili ve daha kişiselleştirilmiş tedavilere ulaşma umudunu taşımaktadır.

Sonuç olarak, mikrogliyal biyolojiyi çok ölçekli düzeyde anlamaya yönelik bu gelişmeler, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde paradigmaları değiştirebilecek yeni terapötik kapılar açmaktadır. Hem hedefe yönelik moleküler müdahalelerin hem de gelişmiş taşıyıcı sistemlerin entegrasyonu, gelecekte daha hassas, etkili ve hastaya özgü tedavilerin geliştirilmesini mümkün kılacaktır.

6. Kaynaklar

1. Xie, H., et al., *The role of microglia in neurological diseases with involvement of extracellular vesicles*. Neurobiol Dis, 2024. **202**: p. 106700.
2. Biswas, K., *Microglia mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases: A review on the cell signaling pathways involved in microglial activation*. Journal of Neuroimmunology, 2023. **383**: p. 578180.
3. Cavaliere, G. and G. Traina, *Neuroinflammation in the Brain and Role of Intestinal Microbiota: An Overview of the Players*. J. Integr. Neurosci., 2023. **22**(6): p. 148-.
4. Han, J., et al., *Extracellular vesicles as therapeutic modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease: a focus on signaling mechanisms*. J Neuroinflammation, 2025. **22**(1): p. 120.
5. Hidalgo-Lanussa, O., et al., *Lipotoxicity, neuroinflammation, glial cells and oestrogenic compounds*. Journal of Neuroendocrinology, 2020. **32**(1): p. e12776.
6. Chen, A.-Q., et al., *Microglia-derived TNF- α mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain-barrier disruption after ischemic stroke*. Cell Death & Disease, 2019. **10**(7): p. 487.
7. Gullotta, G.S., et al., *Microglia and the Blood-Brain Barrier: An External Player in Acute and Chronic Neuroinflammatory Conditions*. International Journal of Molecular Sciences, 2023. **24**(11): p. 9144.
8. Hussein, L., A. Geladaris, and M.S. Weber, *Toward identifying key mechanisms of progression in multiple sclerosis*. Trends Neurosci, 2024. **47**(1): p. 58-70.
9. Rossi, S., et al., *Tumor necrosis factor is elevated in progressive multiple sclerosis and causes excitotoxic neurodegeneration*. Mult Scler, 2014. **20**(3): p. 304-12.
10. Xu, W., Y. Huang, and R. Zhou, *NLRP3 inflammasome in neuroinflammation and central nervous system diseases*. Cellular & Molecular Immunology, 2025. **22**(4): p. 341-355.
11. Singh, J., M.L. Habean, and N. Panicker, *Inflammasome assembly in neurodegenerative diseases*. Trends Neurosci, 2023. **46**(10): p. 814-831.
12. Sun, Y., et al., *Lipid metabolism in microglia: Emerging mechanisms and therapeutic opportunities for neurodegenerative diseases (Review)*. Int J Mol Med, 2025. **56**(3).
13. Wang, Y., et al., *Interleukin-1 β induces blood-brain barrier disruption by downregulating Sonic hedgehog in astrocytes*. PLoS One, 2014. **9**(10): p. e110024.

14. Erta, M., A. Quintana, and J. Hidalgo, *Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system*. Int J Biol Sci, 2012. **8**(9): p. 1254-66.
15. Blum-Degen, D., et al., *Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients*. Neurosci Lett, 1995. **202**(1-2): p. 17-20.
16. Taipa, R., et al., *Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the CSF of patients with Alzheimer's disease and their correlation with cognitive decline*. Neurobiol Aging, 2019. **76**: p. 125-132.
17. Kawanokuchi, J., et al., *Effects of interferon-beta on microglial functions as inflammatory and antigen presenting cells in the central nervous system*. Neuropharmacology, 2004. **46**(5): p. 734-42.
18. Sen, T., et al., *Aberrant ER Stress Induced Neuronal-IFN β Elicits White Matter Injury Due to Microglial Activation and T-Cell Infiltration after TBI*. J Neurosci, 2020. **40**(2): p. 424-446.
19. Chen, S., P.J. Crack, and J.M. Taylor, *The contribution of type-I IFN-mediated neuroinflammation to Parkinson's disease progression*. Brain, Behavior, & Immunity - Health, 2025. **46**: p. 101017.
20. Taylor, J.M., et al., *Type-I interferon pathway in neuroinflammation and neurodegeneration: focus on Alzheimer's disease*. Journal of Neural Transmission, 2018. **125**(5): p. 797-807.
21. Zhang, W., et al., *Cellular senescence, DNA damage, and neuroinflammation in the aging brain*. Trends Neurosci, 2024. **47**(6): p. 461-474.
22. Li, J., et al., *Microglial Phenotypic Transition: Signaling Pathways and Influencing Modulators Involved in Regulation in Central Nervous System Diseases*. Front Cell Neurosci, 2021. **15**: p. 736310.
23. Cavaliere, G. and G. Traina, *Neuroinflammation in the Brain and Role of Intestinal Microbiota: An Overview of the Players*. J Integr Neurosci, 2023. **22**(6): p. 148.
24. Ronaldson, P.T. and T.P. Davis, *Regulation of blood-brain barrier integrity by microglia in health and disease: A therapeutic opportunity*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2020. **40**(1 suppl): p. S6-S24.
25. Li, X., et al., *Neuroimmune crosstalk in Parkinson's disease: the pivotal role of microglia and infiltrating T cells*. Molecular Biology Reports, 2025. **52**(1): p. 950.
26. Kigerl, K.A., et al., *Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or*

- regeneration in the injured mouse spinal cord.* J Neurosci, 2009. **29**(43): p. 13435-44.
27. Xu, Y., et al., *Role of Microglial Dysfunction in Parkinson's Disease: From Multifactorial Causes to Neurodegeneration.* Neurosci Bull, 2025.
 28. Kaur, R., S. Kumar, and L. Singh, *A comprehensive review: neuroinflammation and immune communication between the central nervous system and the periphery.* Cytokine, 2025. **192**: p. 156974.
 29. Subhramanyam, C.S., et al., *Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases.* Semin Cell Dev Biol, 2019. **94**: p. 112-120.
 30. ElAli, A. and S. Rivest, *Microglia Ontology and Signaling.* Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2016. **Volume 4 - 2016**.
 31. Tang, R.H., R.Q. Qi, and H.Y. Liu, *Interleukin-4 affects microglial autophagic flux.* Neural Regen Res, 2019. **14**(9): p. 1594-1602.
 32. Ponomarev, E.D., T. Veremeyko, and H.L. Weiner, *MicroRNAs are universal regulators of differentiation, activation, and polarization of microglia and macrophages in normal and diseased CNS.* Glia, 2013. **61**(1): p. 91-103.
 33. Vainchtein, I.D., et al., *Astrocyte-derived interleukin-33 promotes microglial synapse engulfment and neural circuit development.* Science, 2018. **359**(6381): p. 1269-1273.
 34. Pomeschchik, Y., et al., *Interleukin-33 treatment reduces secondary injury and improves functional recovery after contusion spinal cord injury.* Brain Behav Immun, 2015. **44**: p. 68-81.
 35. Gadani, S.P., et al., *The glia-derived alarmin IL-33 orchestrates the immune response and promotes recovery following CNS injury.* Neuron, 2015. **85**(4): p. 703-9.
 36. Vainchtein, I.D. and A.V. Molofsky, *Astrocytes and Microglia: In Sickness and in Health.* Trends Neurosci, 2020. **43**(3): p. 144-154.
 37. Chen, Z., H. Wu, and M. Zhang, *Long non-coding RNA: An underlying bridge linking neuroinflammation and central nervous system diseases.* Neurochem Int, 2021. **148**: p. 105101.
 38. Chan, T.Y.H., et al., *Microglial Polarization and Therapeutic Strategies in Post-stroke Neuroinflammation.* Neurol Ther, 2025. **14**(6): p. 2277-2293.
 39. Verma, R., et al., *Modulating lipid droplet dynamics in neurodegeneration: an emerging area of molecular pharmacology.* Molecular Biology Reports, 2025. **52**(1): p. 277.
 40. Shi, Y., et al., *PGRN as an emerging regulator of lipid metabolism in neurodegenerative diseases.* Communications Biology, 2025. **8**(1): p. 844.

41. Tran, D.Q., et al., *Diet-induced cellular neuroinflammation in the hypothalamus: Mechanistic insights from investigation of neurons and microglia*. Molecular and Cellular Endocrinology, 2016. **438**: p. 18-26.
42. Milanski, M., et al., *Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity*. J Neurosci, 2009. **29**(2): p. 359-70.
43. Kwon, B., H.K. Lee, and H.W. Querfurth, *Oleate prevents palmitate-induced mitochondrial dysfunction, insulin resistance and inflammatory signaling in neuronal cells*. Biochim Biophys Acta, 2014. **1843**(7): p. 1402-13.
44. Mayer, C.M. and D.D. Belsham, *Palmitate attenuates insulin signaling and induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in hypothalamic neurons: rescue of resistance and apoptosis through adenosine 5' monophosphate-activated protein kinase activation*. Endocrinology, 2010. **151**(2): p. 576-85.
45. Malau, I.A., et al., *Omega-3 Fatty Acids and Neuroinflammation in Depression: Targeting Damage-Associated Molecular Patterns and Neural Biomarkers*. Cells, 2024. **13**(21).
46. Giacobbe, J., et al., *The Anti-Inflammatory Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Metabolites in Pre-Clinical Models of Psychiatric, Neurodegenerative, and Neurological Disorders*. Front Psychiatry, 2020. **11**: p. 122.
47. Lu, D.Y., et al., *Docosahexaenoic acid suppresses neuroinflammatory responses and induces heme oxygenase-1 expression in BV-2 microglia: implications of antidepressant effects for ω -3 fatty acids*. Neuropsychopharmacology, 2010. **35**(11): p. 2238-48.
48. Kurtys, E., et al., *The combination of vitamins and omega-3 fatty acids has an enhanced anti-inflammatory effect on microglia*. Neurochemistry International, 2016. **99**: p. 206-214.
49. Chen, X., et al., *Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation attenuates microglial-induced inflammation by inhibiting the HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway following experimental traumatic brain injury*. J Neuroinflammation, 2017. **14**(1): p. 143.
50. Lee, E. and Y. Chang, *Modulating Neuroinflammation as a Prospective Therapeutic Target in Alzheimer's Disease*. Cells, 2025. **14**(3): p. 168.
51. Ali, W., et al., *Oral Administration of Alpha Linoleic Acid Rescues A β -Induced Glia-Mediated Neuroinflammation and Cognitive Dysfunction in C57BL/6N Mice*. Cells, 2020. **9**(3).

52. Yang, J., et al., *The Gut Microbiota Modulates Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Elucidating Crucial Factors and Mechanistic Underpinnings*. CNS Neurosci Ther, 2024. **30**(10): p. e70091.
53. Sun, J., et al., *Effect of Clostridium butyricum against Microglia-Mediated Neuroinflammation in Alzheimer's Disease via Regulating Gut Microbiota and Metabolites Butyrate*. Mol Nutr Food Res, 2020. **64**(2): p. e1900636.
54. Liu, J., et al., *Anti-neuroinflammatory Effect of Short-Chain Fatty Acid Acetate against Alzheimer's Disease via Upregulating GPR41 and Inhibiting ERK/JNK/NF- κ B*. J Agric Food Chem, 2020. **68**(27): p. 7152-7161.
55. Caetano-Silva, M.E., et al., *Inhibition of inflammatory microglia by dietary fiber and short-chain fatty acids*. Sci Rep, 2023. **13**(1): p. 2819.
56. Erny, D., et al., *Microbiota-derived acetate enables the metabolic fitness of the brain innate immune system during health and disease*. Cell Metab, 2021. **33**(11): p. 2260-2276.e7.
57. Xing, J., T. McKenzie, and J. Hu, *Lipid-Laden Microglia: Characterization and Roles in Diseases*. Cells, 2025. **14**(16): p. 1281.
58. Marschallinger, J., et al., *Lipid-droplet-accumulating microglia represent a dysfunctional and proinflammatory state in the aging brain*. Nature Neuroscience, 2020. **23**(2): p. 194-208.
59. Victor, M.B., et al., *Lipid accumulation induced by APOE4 impairs microglial surveillance of neuronal-network activity*. Cell Stem Cell, 2022. **29**(8): p. 1197-1212.e8.
60. He, C., et al., *Non-Coding RNA in Microglia Activation and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease*. J Inflamm Res, 2023. **16**: p. 4165-4211.
61. Li, B., et al., *MiRNA-210 induces microglial activation and regulates microglia-mediated neuroinflammation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy*. Cell Mol Immunol, 2020. **17**(9): p. 976-991.
62. Su, W., M.S. Aloï, and G.A. Garden, *MicroRNAs mediating CNS inflammation: Small regulators with powerful potential*. Brain Behav Immun, 2016. **52**: p. 1-8.
63. Guedes, J., A.L.C. Cardoso, and M.C. Pedroso de Lima, *Involvement of MicroRNA in Microglia-Mediated Immune Response*. Journal of Immunology Research, 2013. **2013**(1): p. 186872.
64. Liang, Y. and L. Wang, *Inflamma-MicroRNAs in Alzheimer's Disease: From Disease Pathogenesis to Therapeutic Potentials*. Front Cell Neurosci, 2021. **15**: p. 785433.

65. Sethi, P. and W.J. Lukiw, *Micro-RNA abundance and stability in human brain: specific alterations in Alzheimer's disease temporal lobe neocortex*. Neurosci Lett, 2009. **459**(2): p. 100-4.
66. Chen, Y., et al., *Non-coding RNAs and neuroinflammation: implications for neurological disorders*. Exp Biol Med (Maywood), 2024. **249**: p. 10120.
67. Cai, L.J., et al., *LncRNA MALAT1 facilitates inflammasome activation via epigenetic suppression of Nrf2 in Parkinson's disease*. Mol Brain, 2020. **13**(1): p. 130.
68. Tripathi, S., et al., *The Expanding Regulatory Mechanisms and Cellular Functions of Long Non-coding RNAs (lncRNAs) in Neuroinflammation*. Mol Neurobiol, 2021. **58**(6): p. 2916-2939.
69. Xue, Z., et al., *lincRNA-Cox2 regulates NLRP3 inflammasome and autophagy mediated neuroinflammation*. Cell Death & Differentiation, 2019. **26**(1): p. 130-145.
70. Shao, M., et al., *Exosomes from Long Noncoding RNA-Gm37494-ADSCs Repair Spinal Cord Injury via Shifting Microglial M1/M2 Polarization*. Inflammation, 2020. **43**(4): p. 1536-1547.
71. Deng, Y., et al., *Silencing of Long Noncoding RNA Nespas Aggravates Microglial Cell Death and Neuroinflammation in Ischemic Stroke*. Stroke, 2019. **50**(7): p. 1850-1858.
72. Yang, H.B., et al., *The roles and therapeutic potential of exosomal non-coding RNAs in microglia-mediated intercellular communication*. Int Immunopharmacol, 2025. **148**: p. 114049.
73. Urdániz-Casado, A., et al., *Profile of TREM2-Derived circRNA and mRNA Variants in the Entorhinal Cortex of Alzheimer's Disease Patients*. Int J Mol Sci, 2022. **23**(14).
74. Li, Y., et al., *Circular RNA AXL increases neuron injury and inflammation through targeting microRNA-328 mediated BACE1 in Alzheimer's disease*. Neurosci Lett, 2022. **776**: p. 136531.
75. Zhang, Y., et al., *Circ_0005075 targeting miR-151a-3p promotes neuropathic pain in CCI rats via inducing NOTCH2 expression*. Gene, 2021. **767**: p. 145079.
76. Han, B., et al., *Novel insight into circular RNA HECTD1 in astrocyte activation via autophagy by targeting MIR142-TIPARP: implications for cerebral ischemic stroke*. Autophagy, 2018. **14**(7): p. 1164-1184.
77. Buzas, E.I., *The roles of extracellular vesicles in the immune system*. Nature Reviews Immunology, 2023. **23**(4): p. 236-250.
78. Kumar, A., et al., *Microglial-derived microparticles mediate neuroinflammation after traumatic brain injury*. J Neuroinflammation, 2017. **14**(1): p. 47.

79. Ge, X., et al., *Increased Microglial Exosomal miR-124-3p Alleviates Neurodegeneration and Improves Cognitive Outcome after rmTBI*. Mol Ther, 2020. **28**(2): p. 503-522.
80. Jiang, D., et al., *Neuron-derived exosomes-transmitted miR-124-3p protect traumatically injured spinal cord by suppressing the activation of neurotoxic microglia and astrocytes*. J Nanobiotechnology, 2020. **18**(1): p. 105.
81. Long, X., et al., *Astrocyte-derived exosomes enriched with miR-873a-5p inhibit neuroinflammation via microglia phenotype modulation after traumatic brain injury*. J Neuroinflammation, 2020. **17**(1): p. 89.
82. Wang, J., et al., *Exosomal miR-23b-3p from bone mesenchymal stem cells alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting microglial pyroptosis*. Exp Neurol, 2023. **363**: p. 114374.
83. Liu, W., et al., *Exosome-shuttled miR-216a-5p from hypoxic preconditioned mesenchymal stem cells repair traumatic spinal cord injury by shifting microglial M1/M2 polarization*. J Neuroinflammation, 2020. **17**(1): p. 47.
84. Mason, H.D. and D.B. McGavern, *How the immune system shapes neurodegenerative diseases*. Trends Neurosci, 2022. **45**(10): p. 733-748.
85. Ebrahimi, R., et al., *Microglial activation as a hallmark of neuroinflammation in Alzheimer's disease*. Metab Brain Dis, 2025. **40**(5): p. 207.
86. Noh, M.-Y., et al., *Biomarkers and therapeutic strategies targeting microglia in neurodegenerative diseases: current status and future directions*. Molecular Neurodegeneration, 2025. **20**(1): p. 82.
87. McMackin, R., et al., *Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: current status and future prospects*. Nat Rev Neurol, 2023. **19**(12): p. 754-768.
88. Ebrahimi, R., et al., *Microglial activation as a hallmark of neuroinflammation in Alzheimer's disease*. Metabolic Brain Disease, 2025. **40**(5): p. 207.
89. Chen, Y., et al., *Microglia efferocytosis: an emerging mechanism for the resolution of neuroinflammation in Alzheimer's disease*. Journal of Neuroinflammation, 2025. **22**(1): p. 96.
90. Reading, C.L., C.N. Ahlem, and M.F. Murphy, *NM101 Phase III study of NE3107 in Alzheimer's disease: rationale, design and therapeutic modulation of neuroinflammation and insulin resistance*. Neurodegener Dis Manag, 2021. **11**(4): p. 289-298.

91. Ajoolabady, A., et al., *Dual role of microglia in neuroinflammation and neurodegenerative diseases*. Neurobiol Dis, 2025. **216**: p. 107133.
92. Xu, X., et al., *Antidepressive Effect of Arcitin by Attenuating Neuroinflammation via HMGB1/TLR4- and TNF- α /TNFR1-Mediated NF- κ B Activation*. ACS Chem Neurosci, 2020. **11**(15): p. 2214-2230.
93. Hindam, M.O., et al., *Repositioning of baricitinib for management of memory impairment in ovariectomized/D-galactose treated rats: A potential role of JAK2/STAT3-PI3K/AKT/mTOR signaling pathway*. Life Sci, 2024. **351**: p. 122838.
94. Butovsky, O., et al., *Targeting miR-155 restores abnormal microglia and attenuates disease in SOD1 mice*. Ann Neurol, 2015. **77**(1): p. 75-99.
95. Zhang, Q., et al., *PKM2-mediated metabolic reprogramming of microglia in neuroinflammation*. Cell Death Discovery, 2025. **11**(1): p. 149.
96. Tsang, V.S.K., A. Malaspina, and S.M. Henson, *The metabolic intersection between immunosenescence and neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis*. J Inflamm (Lond), 2025. **22**(1): p. 36.
97. Bernardi, L.P., et al., *Microglial Responses to MSC-EVs Treatment in Animal and Cellular Models of Ischemic Stroke: a Systematic Review with Meta-analysis*. Mol Neurobiol, 2025. **62**(11): p. 14834-14857.
98. Kumar, R.M.R., L. Rajan, and S.B. Chidambaram, *Exosomes as Emerging Therapeutic Platforms in Neurological and Psychiatric Disorders*. Pharmaceutical Medicine, 2025. **39**(6): p. 427-443.
99. Xu, H., et al., *Mesenchymal Stem Cells-based Cell-free Therapy Targeting Neuroinflammation*. Aging Dis, 2023.
100. Hanafy, A.S., S. Schoch, and A. Lamprecht, *CRISPR/Cas9 Delivery Potentials in Alzheimer's Disease Management: A Mini Review*. Pharmaceutics, 2020. **12**(9).

İNTRAVİTREAL ENJEKSİYONLAR VE GÜNCEL YAKLAŞIMLARI

Kudret Envar İkikardeş

Araş. Gör. Dr. Kudret Envar İkikardeş, Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, 37150, Merkez / Kastamonu.

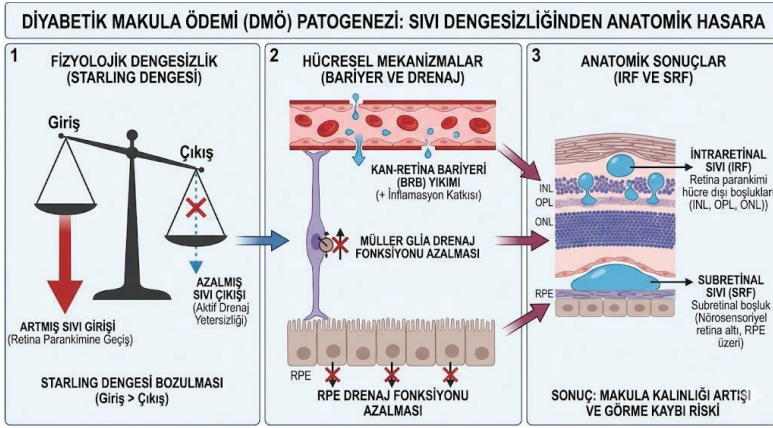
ORCID: 0009-0004-9059-4320

İntravitreal enjeksiyonlar dünya çapında en fazla uygulanan ve her yıl uygulanışı katlanarak artan göz prosedürlerinden biridir [1]. Bu enjeksiyonlar, retina hastalığı yönetiminde devrim yaratmış ve potansiyel olarak körlüğe yol açabilecek retina hastalıklarında prognozun önemli ölçüde iyileştirilmesini sağlamıştır. Daha önceki çalışmalar özellikle bu tedavinin Diyabetik retinopati, eksudatif yaşa bağlı maküla hastalığı ve retinal ven tıkanıklığı gibi koryoretinal hastalıklarda görme keskinliğini başarılı bir şekilde artırabileceğini göstermiştir.

Diyabetin yaygın komplikasyonlarından olan Diyabetik retinopati (DRP), çalışma çağındaki yetişkinlerde görme bozukluğunun ve körlüğün önemli bir nedenidir [2]. Sistemik risk faktörlerinin (hiperglisemi, hipertansiyon vb.) kontrolündeki gelişmelere ve anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) ajanlarının son zamanlardaki uygulama artışlarına rağmen, diyabetik retinopati prevalansı diyabetik hastalarda yüksek kalmaya devam etmektedir. Diyabetik Makula Ödemi (DMÖ), hastalarda görme azalmasına yol açabilen proliferatif diyabetik retinopatiden (PDR) başka en yaygın retinal bozukluktur [3]. Bir meta-analize göre, diyabetli 22.896 bireyin %10,2'sinde diyabetik retinopati ve %6,81'inde DMÖ oluşmaktadır [4]. DMÖ, diyabetik durumda makülada anormal sıvı birikimi nedeniyle foveayı içeren veya foveaya yaklaşan retina kalınlaşması olarak kabul edilmektedir.

Diyabetik retinada, maküla bölgesinde sıvı birikimi, merkezi retina/makula kalınlığının artmasına ve DMÖ'ne neden olur. DMÖ, sıvı girişi, sıvı çıkışı ve retina hidrolik iletkenliği arasındaki dengesizlikten kaynaklanır ve intraretinal sıvı (IRF) veya subretinal sıvı (SRF) birikimine yol açar [5]. IRF, sıvının retina parankimi içinde, esas olarak İç nükleer tabaka (INL), dış pleksiform tabaka (OP) ve dış nükleer tabaka (ONL)'nın hücre dışı boşluklarında birikmesidir; SRF ise nörosensoryel retinanın

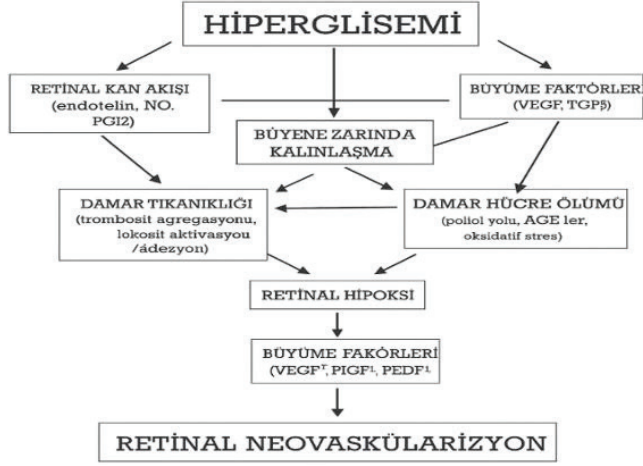
hemen altında ve retina pigment epitelinin (RPE) üzerinde subretinal boşlukta sıvı birikmesi olarak ifade edilmektedir. Starling denklemine göre, normal retinada, retinadaki sıvının giriş ve çıkış dengesi, kan-retina bariyeri (BRB) bütünlüğü ve Müller glia ve RPE'nin aktif drenaj fonksiyonu ile sağlanır. Diyabetik makula ödeminin (DMÖ) patogenezi Şekil 1'de de gösterildiği gibi; kan-retina bariyerinin yıkılması, retina parankimine sıvı geçişinin artması ve Müller glia ile retinal pigment epitel (RPE) hücreleri tarafından gerçekleştirilen drenaj fonksiyonlarının azalması şeklinde sıralayabilmekteyiz. Ayrıca, inflamasyonda kan-retina bariyerinin yıkımında önemli bir katkısı bulunmaktadır ve bu süreçlerin sonucunda DMÖ gelişmektedir.



Şekil 1. Diyabetik maküler ödeminin patogenezinde temel mekanizmalar.

DMÖ retinal hipoksi ile başlar ve bu da retinal kılcal damarların hiperpermeabilitesine ve vasküler otoregülasyonun işlev bozukluğuna bağlı olarak intravasküler basıncın artmasına neden olur. Kılcal hiperpermeabilite, esas olarak DMÖ patogenezinde önemli bir rol oynayan hipoksi kaynaklı VEGF'nin yukarı regülasyonuna atfedilir. Günümüzde, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu, işlevsel ve morfolojik iyileştirmeler ve hatta DR ilerlemesini durdurma veya tersine çevirme dahil olmak üzere birçok klinik faydası nedeniyle DME tedavisinde birinci basamak tedavi haline gelmiştir. Ancak bazı hastalar anti-VEGF enjeksiyonlarına tatmin edici olmayan yanıt verir. Diyabetik Retinopati Klinik Araştırma (DRCR) Retina Ağrı Protokolü T'nin bulgularına göre, 24 hafta içinde en az 4 enjeksiyon düzenli intravitreal enjeksiyondan sonra bile kalıcı ödem ile varlığını sürdüren DMÖ'li hastaların çoğunda vardır, bu da VEGF'nin ötesinde diğer patojenik faktörlerin DMÖ patogenezinde katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca son yıllarda UCL (University College London) Göz Enstitüsü araştırmacıları, diyabetik retinopatinin erken gelişiminde rol oynayan kritik bir protein olan LRG1

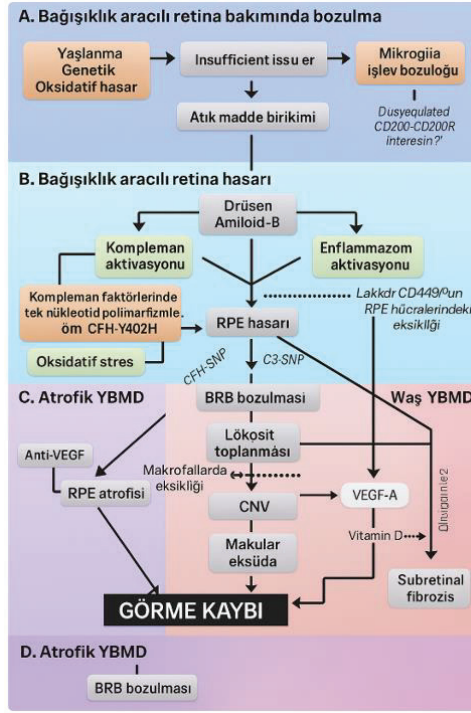
tanımlanmışlardır. LRG1 erken hasarda kritik rol oynamaktadır. Bu protein diyabetin erken döneminde retina damarlarını çevreleyen hücrelerin aşırı kasılmasına neden olarak hipoksi oluşturur. Araştırma ekibi LRG1 aktivitesini engellediğinde diyabetik farelerde erken retina hasarının tamamen önlenebileceğini göstermiştir. Preklinik çalışmaları başarılı bir şekilde ilerleyen bu çalışma ilerleyen dönemlerde insan klinik çalışmalarına geçmesi planlanmaktadır.



Şekil 2. Diyabetik retinopatide hiperglisemiye bağlı patofizyolojik yollar

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD, Yaş Tip), tıpkı yukarıda bahsedilen diyabetik retinopati (DRP) gibi, ileri yaşlarda görme kaybı ve körlüğün başlıca nedenlerinden biridir. Son yirmi yılda YBMD'nin prevalansı belirgin şekilde artış göstermiştir [6]. YBMD genetik ve çevresel risk faktörleriyle ilişkili karmaşık, çok faktörlü bir hastalıktır. Yaş, genetik faktörler, cinsiyet, irislerin koruyucu kahverengi rengi ve hipermetropinin olumsuz etkisi, YBMD gelişimi için değiştirilemeyen risk faktörleridir. Yaş faktörü YBMD geliştirme olasılığı ile en yüksek korelasyonu göstermektedir. Pigment Epitel Kaynaklı Faktör (PEDF) geni, serin proteaz inhibitör gen ailesine aittir. Bu gendeki mutasyonlar YBMD ve polipoidal koroidal vaskülopati (PCV) dahil olmak üzere çeşitli retina hastalıklarına neden olabilir. PEDF, kültürlenmiş Y79 retinoblastoma hücrelerinin nöronal farklılaşmasını indüklemek için insan RPE hücrelerinin şartlandırılmış ortamından ilk kez izole edilen 50 kDa'lık bir proteindir. PEDF, anti-anjiyojenik, antioksidan, nöroprotektif ve nörotrofik etkilere sahip çok işlevli bir proteindir. PEDF'nin klinik kullanımı, vasküler sızıntıyı azaltarak ve retinal fotoreseptörleri koruyarak

yaş tip YBMD'nin gelecekteki tedavisini önemli ölçüde iyileştirebilir [7]. YBMD nin kuru formu etkilenen hastalar arasında daha yaygın olsa da neovasküler (yaş) form daha hızlı ve agresif bir gelişim gösterir ve yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Kuru YBMD'nin YBMD'nin öncüsü olduğuna inanılmaktadır. Metabolizma tarafından üretilen reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller, RPE hücrelerini oksidatif strese maruz bırakarak lipid metabolizmasını, hücre dışı matriks yeniden şekillenmesini ve makrofaj katılımını bozar. Oksidatif stres, RPE hücrelerine mekanik olarak zarar veren ve Bruch membranından fotoreseptörlere besin ve oksijen taşınmasını engelleyerek inflamatuvar süreçlere neden olan drusen birikimine yol açabilir. Bu durum, RPE atrofisine ve geri dönüşümsüz neovaskülarizasyon süreçlerinin indüklenmesine neden olur. Hiyalin ve lipofusin drusen kompleksleri, bu bölgede tamamlayıcı bileşen C5a ve IgG antikollarının birikmesine neden olarak fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu için gerekli makrofajların katılımını engeller. Ek olarak, C5a ve IgG, koroidin kemokin CCL2'yi (MCP-1) salgılamasını uyarır, bu da C5a ve IgG'nin daha fazla birikmesini teşvik eder ve bu da RPE hücreleri tarafından VEGF ekspresyonuna ve ayrıca monositlerin (MCP) ve interlökin-8'in (IL-8) göçüne ve birikimine neden olur [8]. Bu süreçler, PEDF gibi pro-anjiyojenik ve anti-anjiyojenik faktörler arasında bir dengesizliğe yol açar. Retinal hipoksi, VEGF ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini tetikler ve bu da koriokapillaris endotel hücrelerinin proliferasyonu ve göçü yoluyla retinada neovaskülarizasyon süreçlerini başlatır. Makrofajlar, Bruch membranının dış tabakası boyunca koriokapillaristen göç eder ve vasküler büyüme bölgelerinin etrafında birikir. Makrofaj aktivasyonu, tümör nekroz faktörü (TNF) ekspresyonunu artırarak RPE'nin IL-8, MCP ve VEGF üretmesini uyarır. TNF- α ayrıca RPE içindeki α -3 ve α -5 integrinlerinin ekspresyonu nu uyararak tirozin kinaz aracılığıyla hücre göçünü tetikler. Yapısal bütünlüğü henüz eksik olan yeni damarlar, VEGF ve sitokinlerin proteaz aracılı aktivasyonu nedeniyle Bruch membranına nüfuz eder. Yeni oluşan kılcal damarlar, arteriyol ve venüllere farklılaşarak RPE boyunca subretinal ve intraretinal boşluğa doğru büyür. Bu aşamada kilit rol, koroidal neovaskülarizasyonların tek tek dokulardan geçmesine olanak tanıyan mitokondriyal matriks metalloproteinazına (MMP) aittir [9]. Bağışıklık hücrelerinin hasarlı makulaya toplanmasını ve proinflamatuvar ve proanjiyojenik sitokinlerin, özellikle de VEGF faktörünün salgılanmasını içerir. Bu faktör, endotel hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü uyarır ve anjiyogeneze ve artan damar geçirgenliğine yol açar. Yeni oluşan patolojik kan damarlarından gelen sıvı, damar yatağının ötesine nüfuz ederek fotoreseptörlerde hasara neden olur ve bu da görme keskinliğinin azalmasına katkıda bulunur. Ortaya çıkan neovasküler membran, makula fibrozuna, atrofiye ve geri dönüşümsüz merkezi görme kaybına yol açar.



Şekil 3. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunun immün aracı patogenezi.

Özetle yaş tip YBMD, patolojik makula neovaskülarizasyonunun (MNV) başlangıcı, oluşumu ve büyümesi ile karakterizedir ve bu durum, alttaki koriokapillaristen Bruch membranına ve subretinal boşluğa kaynaklanan neovaskülarizasyon, koroid neovaskülarizasyonu (CNV) veya retinal dolaşımdan, retinal anjiyomatöz proliferasyondan (RAP) veya Tip 3 MNV'den kaynaklanan neovaskülarizasyon olarak kendini gösterir [10]. YBMD'deki bu tarz değişiklikler asıl olarak RPE hücrelerinin yaşlanmasıyla ortaya çıkan bir dizi değişiklikten kaynaklanabilir. Maküler bölgede, hücre dışı matrisin (ECM) hassas enzim dengesi yaşlanan RPE hücreleri tarafından bozulur. Yaşlanan RPE hücreleri, bağışıklık sisteminin VEGF üretimini tetikler. Kan damarları, Bruch zarının kalsifikasyonu, yırtılması ve fagositozu ile oluşturulur ve YBMD nihayetinde bu süreçlerden kaynaklanır [11]. YBMD'nin patogenezi lipofüsinogenezi, drusenogenezi, lokal inflamasyon ve neoanjiyogenezi şeklinde sıralanabilir (Şekil 3) [12].

Retinal ven oklüzyonu (RVO), klinik pratiğimizde sık karşılaşılan bir hastalıktır. Diyabetik retinopatide olduğu gibi, RVO'da gelişen maküler ödem, görme kaybının başlıca tehdit edici nedeni olarak öne çıkmaktadır. RVO'da Maküler ödem gelişimi, damar bütünlüğünün bozulması ve retina kan damarlarının geçirgenliğinin artması sonucu

oluşur ve bu da makulada damar sızıntısına ve sıvı birikimine ve sonuç olarak görme keskinliğinde azalmaya yol açar [13]. Bu durumun ilerleyici yapısı göz önüne alındığında, geri dönüşümsüz görme kaybını önlemek ve uzun vadeli görsel işlevi sağlamak için tedavi stratejilerinin iyileştirilmesi esastır. Ortaya çıkan araştırmalar, RVO'da Maküler ödem patofizyolojisinin karmaşık ve çok faktörlü doğasını vurgulamaktadır. VEGF tarafından yönlendirilen vasküler geçirgenliğin ötesinde, yüksek seviyelerde anjiyopietin-2 (Ang-2) maküler ödemin ilerlemesinde rol oynamaktadır [14]. Ang-2, vasküler bütünlüğün korunması için kritik bir sinyal yolu olan Tie2 reseptörüne bağlanmak için anjiyopietin-1 ile rekabet eder. Anjiyopietin-1'in dengeleyici etkilerini antagonize ederek Ang-2, vasküler instabilitiyi şiddetlendirerek daha fazla sızıntıya, inflamasyona ve hastalığın ilerlemesine neden olur [15]. Bu bulgular, VEGF inhibisyonunun tek başına maküler ödem patofizyolojisinin tüm yönlerini yeterince ele alamayabileceğini ve diğer moleküler yolları da hedefleyen tedavi stratejilerinin gerekli olduğunu göstermektedir. Klinik öncesi çalışmalar, VEGF ve Ang-2'nin ikili inhibisyonunun kan damarlarını stabilize etme, inflamasyonu azaltma ve patolojik neovaskülarizasyonu kontrol etme potansiyeline sahip olduğunu ve maküler ödemin yönetimine daha kapsamlı bir yaklaşım sunduğunu göstermektedir.

Güncel intravitreal enjeksiyonların çoğu, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yolunu hedef alarak, VEGF'nin bağlanmasını inhibe etmek suretiyle endotel hücre proliferasyonunu ve vasküler permeabilitiyi azaltmaktadır. Son yıllarda, daha dengeli etki ve daha uzun enjeksiyon aralığı sağlayan yeni moleküller geliştirilmiştir. Ayrıca, ilaç uygulama sistemlerinde de önemli ilerlemeler kaydedilmiş olup, Port Delivery System gibi yenilikçi yöntemler klinik kullanıma sunulmuştur.

Güncel intravitreal enjeksiyonlar aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

1. Bevacizumab 1,25 mg/0,05 ml
2. Ranibizumab 0,5 mg/0,05 ml
3. Aflibercept 2 mg/0,05 ml
4. Faricimab 6 mg/0,05 ml
5. Brolucizumab 6 mg/0,05 ml
6. Pegaptanib Sodium
7. Deksametazon implant

8. Aflibercept HD 8 mg/0,07 ml
9. Pegcetacoplan 15 mg/0,1 ml
10. Avacincaptad pegol 2 mg/0,1 ml
11. Triamcinolone acetonide 2 mg/0,05 ml veya 4 mg/0,1 ml

Bu ajanlar, endikasyonlarına ve hastanın klinik durumuna göre seçilerek uygulanmaktadır.

1. BEVACİZUMAB

Bevacizumab, Çin hamsteri yumurtalık (CHO) memeli hücrelerinde üretilen, 148 kilodalton (kDa) molekül ağırlığına sahip, tam insanlaştırılmış rekombinant monoklonal immünoglobulin G1κ antikorudur [16]. Tam insan monoklonal anti-VEGF antikor olarak, VEGF-A'ya bağlanarak retinal neovaskülarizasyonu ve vasküler permeabilitiyi inhibe eder. Başlangıçta metastatik kolorektal kanser ve diğer solid tümörlerin tedavisi için onaylanmış olan Bevacizumab, off-label olarak retina hastalıklarında da yaygın şekilde kullanılmaktadır. YBMD, DMÖ ve RVO'nun yanı sıra miyopik neovaskülarizasyon, korneal neovaskülarizasyon ve bazı pediatrik retina hastalıkları kullanım alanlarından sadece birkaçıdır.

Dozaj:

- Bevacizumab'ın intravitreal uygulama dozu **1,25 mg/0,05 ml**'dir.

Uygulama Şekli:

- Tedaviye genellikle üç aylık yükleme dozu (aylık enjeksiyonlar) ile başlanır, ardından PRN (ihtiyaca göre) veya TAE (tedaviye göre uzatılmış aralık) rejimleriyle devam edilir.
- Steril koşullarda, topikal antiseptik uygulamasından sonra, pars plana üzerinden 3,5–4 mm temporal enjeksiyon yapılır.

Etkinlik:

- MARINA ve ANCHOR gibi randomize kontrollü çalışmalar doğrudan Bevacizumab'ı kapsamasa da, CATT ve IVAN çalışmaları Bevacizumab ile Ranibizumab'ın YBMD tedavisinde eşdeğer etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir.

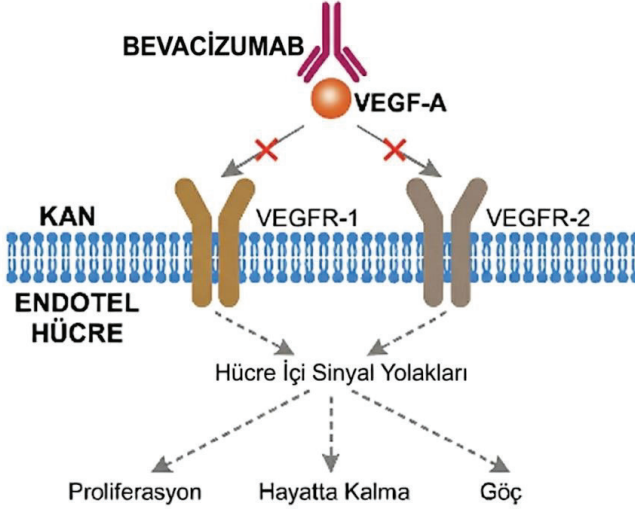
Avantajlar:

- Düşük maliyetlidir.
- Kolay temin edilebilir.
- Benzer etkinlik ve güvenlik profiline sahiptir.

Dezavantajlar:

- Off-label (endikasyon dışı) kullanım gerektirir.

- Tekrarlayan intravitreal enjeksiyonlar gerektirebilir.
- Sürdürülebilir salınım sağlayan Bevacizumab implantları üzerinde çalışmalar devam etmektedir.



Şekil 4. Bevacizumab monoklonal antikorunun etki mekanizması.

2. RANİBİZUMAB

Ranibizumab, prokaryotik *Escherichia coli*'de üretilen, 48 kDa'lık rekombinant humanize IgG1 kappa izotip monoklonal antikor parçasıdır. Bevacizumab'ın hem Fab hem de Fc parçalarına sahip olmasına karşın, Ranibizumab yalnızca Fab parçası içerir. Bu fragment, VEGF için tek bir bağlanma bölgesi sağlayan bir ağır zincire (VH-CH1) kovalent olarak bağlı bir hafif zincirden (VL-CL) oluşur ve insan monoklonal anti-VEGF Fab fragmenti olarak tanımlanır [17]. VEGF-A'ya özgü bağlanma yeteneği sayesinde retinal neovaskülarizasyonu ve vasküler permeabilityi inhibe eder. Bevacizumab'ın aksine, Ranibizumab FDA onaylı olarak retinal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Fab fragmenti, IgG1'in yalnızca antijen bağlayan kısmı olup, VEGF-A ligandını inhibe ederek etki gösterir.

Dozaj:

- Ranibizumab'ın intravitreal uygulama dozu **0,5 mg/0,05 ml**'dir.

Uygulama Şekli:

- Tedaviye genellikle üç aylık yükleme dozu (aylık enjeksiyonlar) ile başlanır, ardından PRN (ihtiyaca göre) veya TAE (tedaviye göre uzatılmış aralık) rejimleriyle devam edilir.
- Uygulama, steril koşullarda ve topikal antiseptik sonrası, pars plana üzerinden gerçekleştirilir.

Etkinlik:

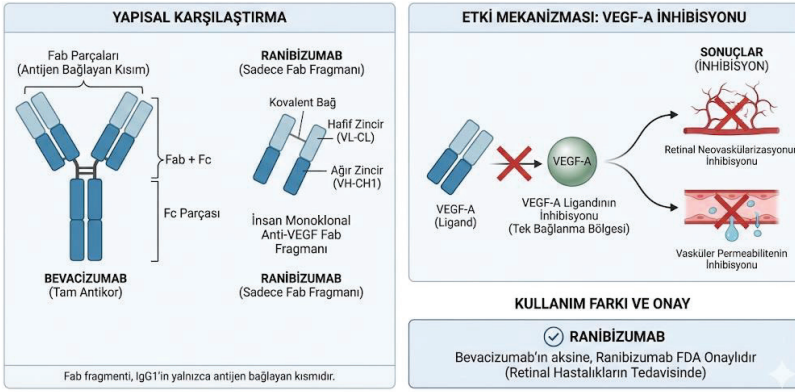
- Ranibizumab; yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), diyabetik makula ödemi (DMÖ) ve retinal ven oklüzyonlarında etkilidir.
- MARINA ve ANCHOR çalışmaları, Ranibizumab'ın neovasküler YBMD'de görme kaybını önlemede ve görme kazanımı sağlamada etkinliğini göstermiştir.

Avantajlar:

- FDA onaylıdır ve klinik olarak geniş kanıt desteğine sahiptir.
- Retina penetrasyonu yüksektir (Fab fragmenti).
- Yüksek klinik etkinlik ve güvenlik verisi mevcuttur.

Dezavantajlar:

- Maliyeti yüksektir.
- Sıklıkla aylık enjeksiyon gerektirir.

Ranibizumab: Yapı, Etki Mekanizması ve Kullanım

Şekil 5. Ranibizumab monoklonal antikorunun yapısı ve etki mekanizması.

3. AFLİBERCEPT

Aflibercept, Çin hamsteri yumurtalığı (CHO) K1 hücrelerinde üretilen, insan IgG1'in Fc bölgesine kaynaşmış insan VEGF reseptör 1 ve 2'nin ekstraselüler alanlarından oluşan, 115 kDa'lık rekombinant bir tuzak reseptördür. Her polipeptit zincirinde beş varsayımsal N-glikozilasyon bölgesi bulunur. Aflibercept'in VEGF'ye olan afinitesi, doğal reseptörlerinden ve Ranibizumab ile Bevacizumab'dan daha yüksektir. Rekombinant füzyon proteini olarak, VEGF-A, VEGF-B ve Plazental Büyüme Faktörü (PIGF) ligandlarına yüksek afiniteyle bağlanır [18]. VEGF-A'yı inhibe ederek neovaskülarizasyon ve vasküler permeabilitiyi azaltır; ayrıca PIGF ve VEGF-B hedeflemesiyle bazı refrakter olgularda ek fayda sağlayabilir.

Dozaj:

- Aflibercept'in intravitreal uygulama dozu genellikle **2 mg/0,05 ml**'dir.

Uygulama Şekli:

- YBMD'de tedaviye üç aylık yükleme dozu ile başlanır, ardından TAE (tedaviye göre uzatılmış aralık) veya Q8 (bazen Q12 hafta) rejimiyle devam edilir.
- DMÖ ve RVO'da ise yükleme fazı sonrası PRN (ihtiyaca göre) veya TAE rejimi uygulanır.

Etkinlik:

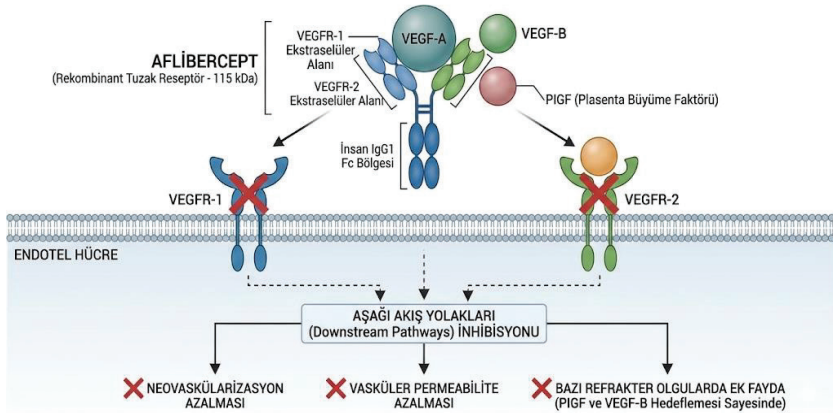
- Aflibercept; yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), diyabetik makula ödemi (DMÖ), retinal ven oklüzyonları (RVO) ve miyopik neovaskülarizasyon endikasyonlarında etkilidir.
- VIEW 1 ve VIEW 2 çalışmaları, Aflibercept'in Ranibizumab ile eşdeğer etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir.

Avantajlar:

- Daha uzun enjeksiyon aralıkları ile tedavi imkânı sunar.
- VEGF-A, VEGF-B ve PlGF inhibisyonu sağlar.
- Klinik etkinliği güçlü kanıtlarla desteklenmiş ve FDA onayına sahiptir.

Dezavantajlar:

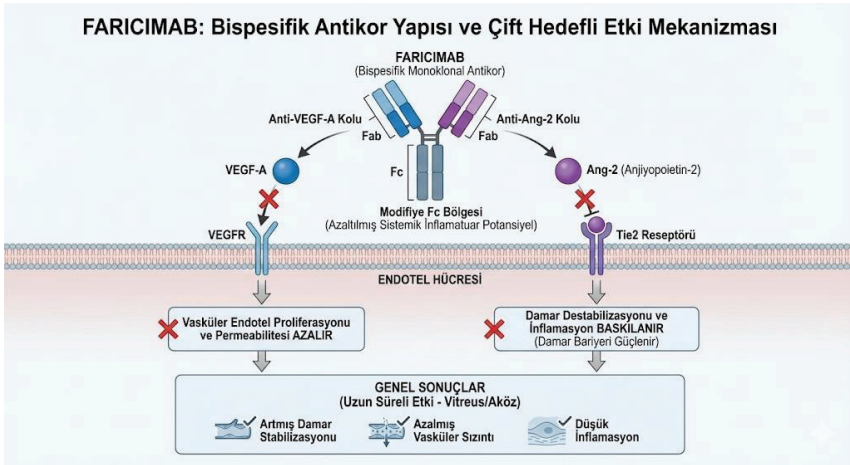
- Maliyeti yüksektir (Ranibizumab ve Bevacizumab'a kıyasla).

AFLİBERCEPT: VEGF VE PlGF TUZAK RESEPTÖRÜ VE ETKİ MEKANİZMASI

Şekil 6 Afliberceptin monoklonal antikorunun yapısı ve etki mekanizması.

4. FARİCİMAB

Faricimab, bispesifik bir monoklonal antikor olup hem VEGF-A hem de Anjiyopoietin-2 (Ang-2) moleküllerini hedef alarak etki gösterir. Bu çift hedefleme stratejisi, damar stabilizasyonunu artırmayı, vasküler sızıntıyı azaltmayı ve inflamasyonu düşürmeyi amaçlamaktadır. Faricimab'ın Fc bölgesi, sistemik periferik sitokin aktivitesini ve inflamatuvar potansiyeli azaltacak şekilde modifiye edilmiştir. Etki mekanizması kapsamında, VEGF-A inhibisyonu ile vasküler endotelial hücre proliferasyonu ve permeabilitesi azalırken; Ang-2 inhibisyonu ile damar destabilizasyonu ve inflamasyon baskılanır, böylece damar bariyeri güçlendirilir. DeneySEL ve farmakokinetik çalışmalar, Faricimab'ın vitreus ve aköz humorda VEGF-A ve Ang-2 seviyelerini uzun süre etkin bir şekilde baskılayabildiğini göstermiştir [19-21].



Şekil 7. Faricimab monoklonal antikorunun yapısı ve etki mekanizması.

Dozaj:

- 6 mg Faricimab intravitreal olarak enjekte edilir. Klinik çalışmalarda TAE (Treat-and-Extend) protokolü kullanılmıştır. Tüm faz 3 çalışmalarda enjeksiyon aralıkları 16 haftaya kadar uzatılabilmektedir.

Etkinlik:

- TENAYA ve LUCERNE faz 3 çalışmaları, Faricimab'ın aflibercept ile karşılaştırıldığında görsel kazanım açısından geri kalmadığını ve daha uzun enjeksiyon aralıklarının sağlanabildiğini göstermiştir. YOSEMITE ve RHINE çalışmaları da Faricimab'ın etkinliğini desteklemiştir. Uzun vadeli veriler, klinik farmakodinamik modellerin ikinci yılda birçok hastada 12 veya 16 haftalık tedavi aralığının sürdürülebildiğini göstermektedir.

Uygulama:

- TAE protokolüyle, hastanın ihtiyacına göre enjeksiyon aralıkları uzatılabilmektedir. Klinik çalışmalarda, enjeksiyon sıklığı hastanın yanıtına göre bireyselleştirilmektedir.

Avantajlar:

- Çift hedefleme (VEGF-A ve Ang-2) sayesinde potansiyel olarak daha stabil damar yapısı ve daha az sızıntı sağlar.
- Uzun süreli enjeksiyon aralıkları ile hasta konforunu artırır.
- Farmakokinetik açıdan sürdürülebilir baskılanma ve düşük sistemik ekspozisyon sunar.

Dezavantajlar:

- Faricimab, piyasada daha yeni bir ilaçtır ve uzun vadeli güvenlik ile direnç verileri halen toplanmaktadır.

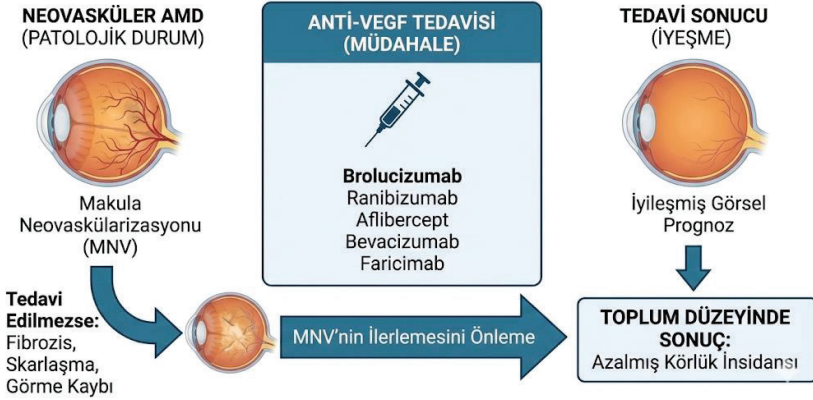
Gelecek Perspektifi:

- Multitarget yaklaşımı ile retina tedavisinde “tek ajan, çok yol” stratejisinin önemli bir adımını temsil etmektedir. Uzun vadeli çalışmalar (ör. RHONE-X, AVONELLE-X) ile daha fazla güvenlik ve etkinlik verisi beklenmektedir.

5. BROLUCİZUMAB

Brolucizumab, neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD) tedavisinde kullanılan, çalışmada etkinliği incelenen anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (anti-VEGF) ilaçlarından biridir. Bu ilaç sınıfı, gelişmiş ülkelerde geri döndürülemez görme kaybının en yaygın nedeni olan AMD’nin tedavisinde hayati bir rol üstlenmektedir. Anti-VEGF ajanlar, tedavi edilmediği takdirde fibrozise ve skarlaşmaya yol açarak görsel işlevi ciddi şekilde bozan makula neovaskülarizasyonunun (MNV) ilerlemesini önlemeyi amaçlar. Ranibizumab, aflibercept, bevacizumab ve faricimab gibi diğer anti-VEGF ajanlarının klinik sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, Brolucizumab’ın da görsel prognozu belirgin ölçüde iyileştirdiği ve toplum düzeyinde körlük insidansının azalmasına katkı sağladığı bildirilmektedir. [22].

Brolucizumab ve Anti-VEGF Tedavisinin Neovasküler AMD'deki Rolü



Şekil 8. Brolucizumab monoklonal antikorunun yapısı ve etki mekanizması.

Dozaj:

- 6 mg/0,05 ml intravitreal enjeksiyon. Yükleme fazı sonrası 8 veya 12 haftalık enjeksiyon aralıkları kullanılmaktadır.

Etkinlik:

- HAWK ve HARRIER faz 3 çalışmaları, Brolucizumab'ın Aflibercept ile karşılaştırıldığında görsel fonksiyon açısından eşdeğer etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Bazı hastalarda enjeksiyon aralığı 12 haftaya kadar uzatılabilmiştir. Vitrektomize gözlerde de anatomik ve fonksiyonel düzelme sağlanmıştır.

Uygulama:

- İnsanlaştırılmış tek zincirli değişken antikor fragmanı (scFv) olup VEGF-A'nın tüm izoformlarını hedefler. Küçük moleküler yapısı sayesinde yüksek doku penetrasyonu ve vitreusta lokal konsantrasyon elde edilebilir. Yüksek molar bağlanma kapasitesi ile 6 mg dozunda diğer anti-VEGF ajanlarına kıyasla daha fazla bağlanma bölgesi sunar.

Avantajlar:

- Yüksek molar dozun tek enjeksiyonda uygulanabilmesi.
- Küçük molekül yapısı sayesinde doku penetrasyonu ve lokal konsantrasyon avantajı.
- YBMD, DMÖ ve kronik santral seröz koryoretinopati gibi hastalıklarda etkinlik.

Dezavantajlar:

- İntraoküler inflamasyon riski yüksektir.

- Bazı vakalarda görme kaybına yol açabilen retinal arter oklüzyonu bildirilmiştir.
- Hipersensitivite ve immünolojik reaksiyon potansiyeli mevcuttur.

	BEVACİZUMAB	RANİBİZUMAB	BROLUCİZUMAB	AFLİBERCEPT	FARİCİMAB	PEGAPTANİB
Moleküler Yapı & Format	 Tam İnsanlaştırılmış mAb (IgG1)	 Fab Fragmenti (Antikor Parçası)	 Tek Zincirli Antikor Fragmanı (scFv)	 Füzyon Proteinini (Tuzak Reseptör)	 Bispesifik Antikor (Anti-VEGF-A / Anti-Ang-2)	 RNA Aptameri
Hedef Moleküller	VEGF-A	VEGF-A	VEGF-A (Tüm izoformlar)	VEGF-A, VEGF-B, PlGF	VEGF-A, Ang-2	VEGF165
Moleküler Ağırlık	~148 kDa	48 kDa	~26 kDa	115 kDa	~150 kDa	(Belirtilmemiş)
Klinik Doz	1.25 mg	0.5 mg	6.0 mg	2.0 mg	6.0 mg	0.3 mg
Öne Çıkan Özellik	Düşük maliyetli, Off-label kullanım	Yüksek retina penetrasyonu, FDA onaylı	Yüksek doku penetrasyonu, yüksek molar bağlanma	Geniş blokaj, daha uzun enjeksiyon aralıkları	Çift hedefleme, damar stabilizasyonu (Ang-2)	Seçici etki, teorik düşük yan etki

Şekil 9. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonların genel özellikleri ve kıyaslamaları

6. PEGAPTANİB SODİUM

Pegaptanib, RNA aptamer yapısında bir anti-VEGF ilaçtır ve spesifik olarak VEGF165 izoformunu hedefler. Aptamer yapısı sayesinde VEGF165'e yüksek afiniteyle bağlanır ve reseptör bağlanmasını engeller. Damar sızıntısı ve neovaskülarizasyona yol açan sinyalleri baskılar. YBMD, DMÖ, PDR ve pigment epitelyum dekolmanı (PED) olgularında kullanımı mevcuttur [23].

Dozaj:

- 0,3 mg Pegaptanib intravitreal enjeksiyon şeklinde uygulanır. VISION çalışmasında enjeksiyon aralığı 6 hafta olarak belirlenmiştir.

Etkinlik:

- VISION (faz 3) çalışmasında Pegaptanib, iki yıl boyunca uygulandığında görme kaybını yavaşlatmada etkili bulunmuştur.

Uygulama:

- Pegaptanib sodyumun 2 yıllık güvenlik profilleri eksüdatif YBMD'li hastalarda olumlu sonuçlar doğurduğunu göstermiştir.

Avantajlar:

- Seçici VEGF etkisi nedeniyle teorik olarak daha düşük yan etki riski taşır.

Dezavantajlar:

- Diğer anti-VEGF ajanlarına kıyasla daha sınırlı etki spektrumuna sahiptir ve etkisi daha yavaştır.
- Klinik kullanımı günümüzde gerilemiştir.

7. İNTRAVİTREAL STREOİD (DEKSAMETAZON)

Deksametazon, güçlü bir **kortikosteroid** olup intravitreal uygulama ile retinal inflamasyonu baskılar. Deksametazon, **glukokortikoid reseptörlerini** aktive ederek inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, VEGF, TNF- α) üretimini azaltır. Damar geçirgenliğini düşürerek ödemi azaltır ve retina bariyerini stabilize eder. Özellikle VEGF'den bağımsız inflamatuvar mekanizmalarda etkilidir. Bununla birlikte Tablo 1'de görüldüğü üzere, intravitreal streoidlerin avantaj ve dezavantajları özetlenmektedir.

Formülasyon: Biyobozunur polimer implant (PLGA – polilaktik-poliglikolik asit) Ortalama 3–6 ay arası, implant biyobozunur yapısı sayesinde sürekli steroid salımı sağlar.

Uygulama: Non-infeksiyöz Posterior Uveit İntraoküler inflamasyonu kontrol altına almak için kullanılır. Diyabetik maküler ödem (DME), retinal ven oklüzyonuna bağlı maküler ödem (RVO-ME), non-infeksiyöz posterior uveit. Katarakt cerrahisi sonrası ödem veya diğer off-label kullanımlar (Örn. Irvine-Gass sendromu).

Doz: 0.7 mg deksametazon implant, intravitreal enjeksiyon

Takip: Görme keskinliği, OCT ile retinal kalınlık, IOP ölçümleri düzenli takip edilmelidir

MEAD çalışmaları (DME): 3 yıllık takipte, deksametazon implant ile görme keskinliğinde ≥ 15 harf kazanımı daha yüksek bulunmuştur

GENEVA çalışmaları (RVO-ME): 6 ay sonunda implant uygulanmış gözlerde CMT (central macular thickness) anlamlı şekilde azalmış ve görme keskinliği iyileşmiştir. Ortalama etki süresi: 3–4 ay, tekrar enjeksiyon gerekebilir.

Tablo 1. İntravitreal steroidlerin avantaj ve dezavantajları

Avantajlar	Dezavantajlar
Uzun süreli etki (3–6 ay)	İntraoküler basınç (IOP) artışı riski
Anti-VEGF tedavisine yanıt vermeyen hastalarda etkinlik	Katarakt progresyonu
Tek enjeksiyonla sürekli ilaç salımı	Enjeksiyonla ilişkili komplikasyonlar
Hem inflamasyon hem de ödem üzerinde etkili olması	Tekrarlayan enjeksiyon gereksinimi

Tablo 2. İntravitreal Enjeksiyonların Komplikasyonları

Komplikasyon Grubu	Örnekler
Enjeksiyon Prosedürü Kaynaklı Komplikasyonlar	• Endoftalmi • Vitreushemorajisi • Retinal yırtık veya dekolman • Lens yaralanması • İğne kaynaklı travma
Göz İçi ve Retina Kaynaklı Komplikasyonlar	• İntraoküler basınç yükselmesi • İntraoküler inflamasyonlar • Maküler veya retina ödemi artışı
Sistemik Komplikasyonlar	• Anti-VEGF ajanlarda teorik kardiyovasküler risk artışı • Steroidlerde nadiren sistemik steroid etkisi

Bu bölümde, gelişmiş ülkelerde geri döndürülemez görme kaybının en yaygın nedeni olan neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD) için kullanılan intravitreal anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (anti-VEGF) tedavilerinin karşılaştırmalı etkinliğini değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 49 randomize klinik çalışmadan elde edilen verilerle aylık ranibizumab referans alınarak yapılan analizde, hiçbir anti-VEGF ilacının veya tedavi rejiminin en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (BCVA) yanıtı açısından referanstan üstün olmadığı bulunmuştur. Hatta, bevacizumab 1.25 mg PRN rejimi gibi bazı uygulamalar, görsel sonuçlarda ranibizumab referansına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük performans göstermiştir. Anatomik sonuçlar olan merkezi retina kalınlığında (CRT), yükleme dozunu takiben uygulanan uzun aralıklı rejimler, özellikle brolucizumab 3 mg veya 6 mg, aflibercept 8 mg (12 veya 16 haftada bir) ve faricimab 6 mg (Treat-and-Extend (T&E) rejiminde) ile istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler (CRT'de azalma) gözlemlenirken, bevacizumab'ın çeşitli rejimleri (örneğin PRN), referansa göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kötü anatomik sonuçlarla (CRT'de artış) ilişkilendirilmiş ve potansiyel yetersiz tedaviyi düşündürmüştür. Tedavi yükü (kümülatif enjeksiyon sayısı) açısından bakıldığında, bevacizumab rejimleri dahil olmak üzere birçok ilaç ve rejim, referans aylık ranibizumab'a kıyasla önemli ve klinik olarak anlamlı bir azalma sağlamıştır.

Sonuç olarak, görsel ve anatomik sonuçlar ile en düşük tedavi yükü arasındaki optimal dengeyi, yükleme dozunu takiben T&E veya sabit 12-veya 16 haftalık rejimlerle uygulanan faricimab 6.0 mg veya aflibercept 8.0 mg sağlamaktadır. Sonuç olarak; İntravitreal enjeksiyonlar, retina hastalıklarının tedavisinde günümüzde en etkili ve en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Anti-VEGF ajanlar, steroidler ve yeni geliştirilen

uzun etkili tedaviler görme kaybını önlemede önemli ilerlemeler sağlamıştır. Yakın gelecekte gen tedavileri bispesifik moleküller ve komplement inhibitörleriyle tedavi seçeneklerinin daha da genişlemesi beklenmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda intravitreal tedaviler, bireyselleştirilmiş yaklaşımlarla klinik pratiğin temel taşlarından biri olmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. Lam, L.A., et al., *Intravitreal Injection Therapy: Current Techniques and Supplemental Services*. J Vitreoretin Dis, 2021. **5**(5): p. 438-447.
2. Ogurtsova, K., et al., *IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040*. Diabetes Res Clin Pract, 2017. **128**: p. 40-50.
3. O'Doherty, M., I. Dooley, and M. Hickey-Dwyer, *Interventions for diabetic macular oedema: a systematic review of the literature*. Br J Ophthalmol, 2008. **92**(12): p. 1581-90.
4. Yau, J.W., et al., *Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy*. Diabetes Care, 2012. **35**(3): p. 556-64.
5. Daruich, A., et al., *Mechanisms of macular edema: Beyond the surface*. Prog Retin Eye Res, 2018. **63**: p. 20-68.
6. Jonas, J.B., C.M.G. Cheung, and S. Panda-Jonas, *Updates on the Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration*. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2017. **6**(6): p. 493-497.
7. Rychli, K., K. Huber, and J. Wojta, *Pigment epithelium-derived factor (PEDF) as a therapeutic target in cardiovascular disease*. Expert Opin Ther Targets, 2009. **13**(11): p. 1295-302.
8. Janik-Papis, K., et al., *[Role of oxidative mechanisms in the pathogenesis of age-related macular degeneration]*. Klin Oczna, 2009. **111**(4-6): p. 168-73.
9. Grossniklaus, H.E. and W.R. Green, *Choroidal neovascularization*. Am J Ophthalmol, 2004. **137**(3): p. 496-503.
10. Mettu, P.S., M.J. Allingham, and S.W. Cousins, *Incomplete response to Anti-VEGF therapy in neovascular AMD: Exploring disease mechanisms and therapeutic opportunities*. Prog Retin Eye Res, 2021. **82**: p. 100906.
11. von der Emde, L., et al., *AI-based structure-function correlation in age-related macular degeneration*. Eye, 2021. **35**(8): p. 2110-2118.
12. Michalska-Małecka, K., et al., *Age related macular degeneration – challenge for future: Pathogenesis and new perspectives for the treatment*. European Geriatric Medicine, 2015. **6**(1): p. 69-75.
13. Campochiaro, P.A., et al., *Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator*. Mol Ther, 2008. **16**(4): p. 791-9.
14. Saharinen, P., L. Eklund, and K. Alitalo, *Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway*. Nat Rev Drug Discov, 2017. **16**(9): p. 635-661.

15. Regula, J.T., et al., *Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases*. EMBO Mol Med, 2016. **8**(11): p. 1265-1288.
16. Ferrara, N., K.J. Hillan, and W. Novotny, *Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy*. Biochem Biophys Res Commun, 2005. **333**(2): p. 328-35.
17. Gjølberg, T.T., et al., *A Silicone Oil-Free Syringe Tailored for Intravitreal Injection of Biologics*. Front Ophthalmol (Lausanne), 2022. **2**: p. 882013.
18. Balaratnasingam, C., et al., *Aflibercept: a review of its use in the treatment of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration*. Clin Ophthalmol, 2015. **9**: p. 2355-71.
19. Khanani, A.M., et al., *TENAYA and LUCERNE: Two-Year Results from the Phase 3 Neovascular Age-Related Macular Degeneration Trials of Faricimab with Treat-and-Extend Dosing in Year 2*. Ophthalmology, 2024. **131**(8): p. 914-926.
20. Sahni, J., et al., *Simultaneous Inhibition of Angiopoietin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor-A with Faricimab in Diabetic Macular Edema: BOULEVARD Phase 2 Randomized Trial*. Ophthalmology, 2019. **126**(8): p. 1155-1170.
21. Zolotarev, A.V., et al., *[Dual inhibition of VEGF-A and angiopoietin-2 in the treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema]*. Vestn Oftalmol, 2024. **140**(6): p. 100-106.
22. Butler, E.T.S., et al., *Comparative efficacy of intravitreal anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration: A systematic review with network meta-analysis*. Acta Ophthalmol, 2025. **103**(7): p. 741-763.
23. Kourlas, H. and D.S. Schiller, *Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a review*. Clin Ther, 2006. **28**(1): p. 36-44.

KANSERDE TEDAVİ YÖNETİMİ, İLAÇ SEÇİMİ VE DİRENÇ İZLEMİNDE LİKİT BİYOPSİ TEKNOLOJİLERİ

Merve Dolunay Uyanık¹, Şakir Akgün²

¹ Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye
ORCID: 0000-0001-8247-9702

²Dr. Şakir Akgün Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 36100 Merkez/Kars ORCID: 0000-0001-8247-9702

Modern onkolojide hassas tıp uygulamaları, kanser tedavisini statik bir yaklaşımdan çıkarıp tümörün genetik değişimine göre şekillenen dinamik bir modele dönüştürmüştür. Geleneksel doku biyopsileri, tümör içi ve tümörler arası heterojeniteyi yansıtmadaki yetersizlikleri ve invaziv doğaları nedeniyle, tedavi sürecinde gelişen moleküler adaptasyonların takibinde sınırlı kalmaktadır. Bu bölüm; kanser yönetiminde "doğru hastaya doğru tedavi" ilkesini hayata geçiren likit biyopsi yaklaşımını; kullanılan teknolojiler, valide edilmiş ticari platformlar ve klinik karar algoritmaları eşliğinde ele almaktadır.

Bölümde, dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) ve dolaşımdaki tümör hücrelerinin (CTC) analizi için klinik rutine giren teknolojiler detaylandırılmıştır. Bilinen hotspot mutasyonların (örn. *EGFR*, *KRAS*) yüksek hassasiyetle tespiti için kullanılan dijital PCR (ddPCR) ve BEAMing teknolojileri ile; geniş kapsamlı genomik profillemeye sağlayan Yeni Nesil Dizileme (NGS) platformlarının (Targeted-Sequencing, WES) teknik özellikleri karşılaştırılmıştır. Özellikle FDA onayı almış eşlik eden tanı kitlerinin (Cobas® *EGFR*, Therascreen®, Guardant360® CDx ve FoundationOne® Liquid CDx) teknik validasyonları, duyarlılık/özgülük oranları ve doku biyopsisi ile uyumları klinik çalışma verileriyle sunulmuştur.

Klinik uygulamalar, dört ana kanser türünde tedavi değişikliğini yönlendiren somut senaryolar üzerinden incelenmiştir

Onkolojide Tedavi Direnci ve Yeni Arayışlar

Kanser, dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerinden biri olmaya devam ederken, hastalığın yönetimi giderek daha karmaşık bir hal almaktadır [1]. Modern onkolojide amaç, hastalara en doğru tedaviyi en doğru zamanda sunabilmektir; ancak tümör biyolojisinin dinamik yapısı ve tedavi baskısı altında gelişen adaptasyon mekanizmaları, uzun vadeli klinik başarının önündeki en büyük engellerden biridir. Geleneksel tanı yöntemleri, hastalığın o anki durumu hakkında bilgi verse de, tümörün zaman içindeki evrimini ve tedaviye karşı geliştirdiği savunma stratejilerini tam olarak yansıtmakta yetersiz kalabilmektedir [2].

Hassas tıp uygulamalarıyla birlikte geliştirilen hedefe yönelik tedaviler, birçok kanser türünde başlangıçta dramatik yanıtlar ve tümör küçülmesi sağlasa

da, bu yanıtlar genellikle kalıcı değildir [3]. Tedavi başlangıcında duyarlı olan tümör hücreleri, ilacın yarattığı seçici baskı altında hayatta kalabilmek için çeşitli moleküler kaçış yolları geliştirirler [4]. Bu durum, başlangıçta etkili olan bir tedavinin zamanla etkisiz hale geldiği "edinilmiş (sekonder) direnç" tablosunu ortaya çıkarır [5].

Bu direnç gelişimi, tümörün hayatta kalma içgüdüünün bir sonucudur. Tümör hücreleri, ya ilacın hedef aldığı sinyal yolağını değiştirerek ya da alternatif büyüme yollarını aktive ederek tedaviden kaçmayı başarırlar. Klinik pratikte bu durum, hastanın radyolojik olarak iyileşme gösterdiği bir dönemin ardından hastalığın tekrar ilerlemeye (progresyona) başlaması şeklinde kendini gösterir ve tedavi stratejisinin değiştirilmesini zorunlu kılar [4].

Kanser tedavisindeki en büyük zorluklardan biri, tümörlerin genetik ve biyolojik olarak homojen yapılar olmamasıdır. Solid tümörler, hem kendi içlerinde (tümör içi heterojenite) hem de vücudun farklı bölgelerindeki metastazlar arasında (tümörler arası heterojenite) büyük farklılıklar gösterirler [6]. Yani, bir hastadaki tümörün bir kısmı tedaviye yanıt verirken, farklı bir bölgesindeki veya metastazındaki hücre grubu tamamen farklı bir genetik yapıya sahip olabilir ve tedaviye direnç gösterebilir [7].

Geleneksel doku biyopsisi, tümörün sadece küçük bir parçasından ve tek bir zaman diliminden örnek aldığı için, tümörün bu karmaşık ve değişken yapısını (mekansal ve zamansal heterojenite) tam olarak temsil edemeyebilir [8]. Tedavi süreci boyunca tümörün genetik yapısı sürekli değiştiği için, başlangıçta alınan biyopsi örneği, hastalığın ilerleyen evrelerindeki dirençli hücre popülasyonunu yansıtmayabilir. Bu durum, tedavinin o anki baskın ve dirençli hücelere göre optimize edilmesini zorlaştırabilir.

Klinik yönetimde direncin erken tespiti, hastanın yaşam süresi ve kalitesi açısından belirleyici bir faktördür. Geleneksel görüntüleme yöntemleriyle hastalığın ilerlediği tespit edildiğinde, tümör yükü genellikle belirgin şekilde artmış ve dirençli hücreler vücuda yayılmış olur [9].

Direnç gelişiminin moleküler düzeyde, yani henüz radyolojik olarak tümör büyümesi görülmeden önce tespit edilmesi şu kritik avantajları sağlar:

Gereksiz Toksisiteden Korunma: Artık işe yaramayan bir ilacın kullanılmasına devam edilmesi, hastayı sadece ilacın yan etkilerine maruz bırakır. Direncin erken tespiti, etkisiz tedavinin zamanında kesilmesini sağlar.

Proaktif Tedavi Değişikliği: Hastalığın klinik olarak kötüleşmesini beklemeden, direnç mekanizmasına uygun yeni bir tedaviye geçiş yapılmasına olanak tanır. Bu "öncül zaman avantajı, hastalığın kontrol altında tutulma süresini uzatabilir [10].

Tedavi Uyarlaması: Direnç mekanizmasının (örneğin yeni bir mutasyon veya bypass yolağı) erken tanımlanması, hastanın bir sonraki basamak tedaviye en uygun zamanda geçmesini sağlar. Bu yaklaşım, onkolojiyi reaktif bir süreçten (semptom bekleme), tümörün genetik değişimine göre şekillenen dinamik ve kişiselleştirilmiş bir tedavi modeline dönüştürmektedir [11].

Likit Biyopsi Kavramı ve Tarihçesi

Likit biyopsi, tümör kaynaklı biyolojik materyallerin kan, plazma, idrar, tükürük, beyin omurilik sıvısı ve diğer vücut sıvılarından minimal invaziv yöntemlerle izole edilerek analiz edilmesine dayanan moleküler tanı yaklaşımıdır [12]. Cerrahi doku biyopsisinin invaziv olması ve tekrarlanabilirliğin güç olması nedeniyle klinik ve araştırma alanlarında daha fazla önem kazanmıştır [2, 13].

Likit biyopsinin gelişim süreci, 1869 yılında Thomas Ashworth'un metastatik kanserli bir hasta kanında tümör hücrelerini tanımlaması ile başlamıştır [14]. Bu erken gözlemler, dolaşımda tümörle ilişkili materyalin varlığını ortaya koymuş ve ileri moleküler analiz teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte kavram, tanı ve izlemde klinik olarak uygulanabilir bir yapıya dönüşmüştür. Zaman içinde dijital PCR ve yeni nesil dizileme teknolojilerinin yaygınlaşması, likit biyopsiyi sadece tümörü veya prognozu değerlendiren bir araştırma aracından çıkararak direnç mutasyonlarının tespiti, tedavi optimizasyonu ve hastalık sürecinin izlenmesi için standart bir yöntem haline getirmiştir [15]. Günümüzde likid biyopsi, tümörün genetik evrimini yüksek duyarlılık ve tekrarlanabilirlik ile izleyebilen, tedavi kararlarını yönlendiren bilgi kaynağı olarak tanımlanmaktadır [16].

Likit Biyopsinin Temel Bileşenleri ve Biyolojisi

Likit biyopsinin temeli, tümörden türeyen materyallerin dolaşıma geçmesi ve bu materyallerin çeşitli yöntemlerle tespit edilebilmesidir. En temel yöntemler arasında dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA), toplam hücresiz DNA (cfDNA), dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC), hücre dışı veziküller (EV'ler), dolaşımdaki hücresiz RNA (cfRNA) ve eksozomlar, tümör tarafından yeniden programlanmış trombositler (TEP'ler) ile dolaşımdaki nükleozomlar yer alır [17]. Tümör heterojenitesi ve tedaviye bağlı biyolojik farkları yansıtmaları açısından oldukça önemlidir. Farklı kaynaklardan salınımları ve dolaşımdaki miktarları değerlendirilecek parametreye göre değişmektedir. Bu nedenle hangi testin seçileceği belirlenirken bileşenlerin özellikleriyle klinik hedef birlikte dikkate alınmalıdır [18].

cfDNA sağlıklı ve patolojik hücrelerden kaynaklanan kısa DNA fragmanlarının kan dolaşımında serbest halde bulunmasıyla oluşur. Bu fragmanların dolaşıma geçişi temelde üç ana mekanizma ile gerçekleşir. Apoptoz sırasında DNA düzenli biçimde parçalanır ve nükleozom boyutunda fragmanlar oluşarak kana karışır. Nekroz ise doku hasarı, hızlı hücre döngüsü veya tedaviye bağlı olarak gelişir. Bu durumda DNA, apoptoza kıyasla daha uzun ve düzensiz fragmanlar şeklinde serbest kalır. Aktif sekresyonda canlı hücreler DNA'yı aktif olarak dolaşıma salabilir. Bu aktif salınım çoğunlukla eksozom gibi hücre dışı veziküller aracılığıyla gerçekleşir [19]. Bu süreçlere ek olarak NETosis, piroptoz ve otofajiye bağlı hücresel çöküş gibi farklı hücre ölüm yolları da cfDNA'nın dolaşıma katılımını artırabilir. Sağlıklı bireylerde toplam cfDNA'nın büyük çoğunluğu hematopoetik hücrelerden ve endotel dokusundan köken alır [20].

Kanser hastalarında toplam cfDNA havuzunun bir alt kümesi olan ve doğrudan tümör hücrelerinden türeyen ctDNA; mutasyonlar, kopya sayısı

değişiklikleri, mikrosatellite instabilitesi ve metilasyon gibi tümöre özgü moleküler özellikler taşır [21]. Bu nedenle, hedefe yönelik tedavilere karşı gelişen edinilmiş direnç mutasyonlarının en erken tespiti genellikle ctDNA üzerinden yapılabilmektedir. ctDNA'nın yarı ömrünün dakikalar–saatler düzeyinde olması, dolaşımdaki konsantrasyonunun tümör hücrel dinamiklerini anlık olarak yansıtmayı sağlar [22]. Bu özellikler ctDNA'yı, tümörün genomik yapısını temsil eden bir moleküler göstergesi haline getirir. Somatik mutasyonlar, epigenetik değişiklikler ve tedavi sonrası rezidüel hastalık gibi süreçlerin gerçek zamanlı değerlendirilmesine imkân tanır. Ayrıca ctDNA, metastatik hücrelerden dökülen DNA'yı içerdiği için poliklonal direnç gelişimini ortaya koyabilen tek likit biyopsi bileşenidir. Değişim gösteren bu salınım miktarı tümör hacmi, proliferasyon oranı ve hücre ölüm dinamiklerinin bir fonksiyonu olarak değişir. ctDNA oranı, toplam cfDNA içinde hastaya ve tümör yüküne bağlı olarak değişkenlik gösterebilir [23]. Bu nedenle her hastada dinamik biçimde değişen bir belirteç olduğu anlaşılmaktadır.

CTC'ler, primer veya metastatik hücrelerden ayrılarak vasküler sisteme geçen ve hematolojik dolaşım içinde tespit edilebilen canlı hücrelerdir [24]. Kana geçişleri çoğunlukla epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) süreçleriyle ilişkilidir. Hipoksi gibi tümör mikroçevresi koşulları EMT'yi tetiklediğinde epitelyal tümör hücreleri mezenkimal özellikler kazanarak daha hareketli ve invaziv hâle gelir. Bunun yanı sıra CTC'ler tanısal veya cerrahi işlemler sırasında pasif dökülme yoluyla da kana karışabilir. Tümör hücreleri lenfatik damarları veya kan damarlarını istila ederek dolaşıma tek hücreler şeklinde ya da bağışıklık hücreleri ve stromal hücreler ile birlikte kümeler halinde girebilirler. Bu sayede damar duvarına nüfuz ederek intravazasyon ile dolaşıma aktif geçişi sağlar [25]. Dolaşıma katılan CTC'ler son derece düşük yoğunlukta bulunur ve kısa yarı ömürlüdür (1–2,5 saat), bu nedenle tespit edilmeleri yüksek hassasiyetli fiziksel (boyut, yoğunluk, deformabilite) veya immünolojik (özellikle yüzey belirteçlerine dayalı) yakalama yöntemlerini gerektirir [25-27]. Bu sayede tümör biyolojisinin hücrel düzeyde incelenmesi sağlanmakta; özellikle metastatik sürecin izlenmesi ve tedaviye bağlı hücrel değişimlerin değerlendirilmesi açısından önemli bir klinik araç haline gelmektedir.

EV'ler; eksozomlar, mikroveziküller ve apoptotik cisimcikler gibi membranlı partikülleri kapsar ve hem normal hem de malign hücreler tarafından aktif bir şekilde salgılanırlar. Kana geçişleri hücrel salınım mekanizmalarına bağlı olarak gerçekleşir. Eksozomlar, endozomal kökenlidir ve plazma zarının içe doğru kıvrılmasıyla oluşan multiveziküler cisimciklerin (MVB) plazma membranı ile kaynaşması sonucunda 30–150 nm çapındaki veziküller olarak hücre dışına salarak dolaşıma katılırlar [28]. Mikroveziküller, plazma membranının dışı doğru tomurcuklanıp kopmasıyla doğrudan hücre yüzeyinden oluşur ve kana geçer. [29, 30]. Tümör hücreleri canlı oldukları sürece bu vezikülleri yoğun biçimde üretilip kana salındığı zaman tümör kaynaklı EV'ler plazmada yüksek düzeyde bulunabilir [31]. Bu veziküller, taşıdıkları miRNA, protein ve diğer moleküler kargolar aracılığıyla dirençli hücrelerden duyarlı hücrelere biyolojik sinyaller aktararak tedavi direncinin yayılmasına katkıda bulunur [32]. Ayrıca bazı eksozomların kemoterapi ilaçlarını hücre dışına taşıması, hücre içi ilaç konsantrasyonunu düşürerek ilaç atılımına bağlı direnç mekanizmalarını güçlendirir [33]. EV

kökenli PD-L1 gibi immün düzenleyici moleküller bağışıklık sisteminden kaçışın ve immünoterapi direncinin dolaşımdaki göstergeleri olarak klinikte önem taşır [34].

cfRNA; hücrelerin apoptoz, nekroz veya aktif sekresyon süreçleri sırasında dolaşıma salınan ve mRNA, miRNA ve circRNA gibi farklı RNA türlerini içeren heterojen bir gruptur [35]. mRNA'lar tümörün gen ekspresyon durumunu gösterirken, miRNA'lar post-transkripsiyonel düzenlemede rol alır. circRNA'lar ise halka yapıları sayesinde kanda oldukça stabildir [36]. Bu çeşitlilik özellikle tedaviye bağlı gelişen direnç mekanizmalarının erken sinyallerini yakalamada önemlidir. Tedavi baskısı altında değişen RNA profilleri dirençle ilişkili transkriptlerin dolaşıma yansımalarına neden olur. Plazmadaki RNA'lar hızla degradasyona uğradığı için cfRNA'nın büyük kısmı eksozom, mikrovezikül, apoptotik cisimcik veya protein-lipid kompleksleri içinde taşınır [37]. Bu sayede nükleazlara karşı korunarak likit biyopsiye tespit edilebilir. Bu koruyucu yapılar içinde taşınan direnç ilişkili RNA'lar tedaviye yanıt biyobelirteçleri olarak değerlendirilebilir.

TEP'ler, kemik iliğindeki megakaryositlerden köken alıp dolaşıma katılan trombositlerin, tümör hücreleri ve tümör kaynaklı biyomoleküllerle etkileşime girip yeniden programlanmasıyla oluşur. Tümör hücrelerinden salınan ekstrasellüler veziküller RNA molekülleri ve çeşitli proteinler trombositler tarafından hücre içine alınır veya yüzey reseptörleri aracılığıyla tanınır. Trombositler çekirdeksiz olmalarına rağmen sahip oldukları RNA işleme mekanizmaları aracılığıyla dışarıdan aldıkları RNA'ları düzenleyebilir ve bu RNA'lardan farklı transkript varyantları üretebilirler [38, 39]. Ayrıca trombosit yüzeyindeki adezyon molekülleri ve reseptörlerle, tümör hücreleri ile doğrudan temas durumunda hücre içi sinyal yollarını aktive ederek RNA profillerinin değişmesini sağlar. Böylece TEP'ler, tümörün biyolojik durumunu ve özellikle tedavi baskısı altında ortaya çıkan dirençle ilişkili moleküler adaptasyonları yansıtan bir RNA karakteri kazanır [40]. Kısaca TEP'ler, tümörden kopup kana geçen hücresel parçalar değil, dolaşımda bulunan trombositlerin tümör kaynaklı materyaller ve sinyaller tarafından yeniden şekillendirilmesiyle oluşan biyobelirteçlerdir.

Dolaşımdaki nükleozomlar, histon proteinlerine sarılı DNA'nın hücresel ölüm veya stres koşullarında parçalanması ve bu materyalin dolaşıma salınmasıyla oluşur. Apoptoz, ve doku yenilenmesi gibi süreçlerde plazmada nükleozomal yapıların seviyesi belirgin şekilde artabilir [41]. Bu yapılardaki DNA fragmentasyon örüntüleri ile histon modifikasyonlarının dağılımı, ilgili dokudaki epigenetik düzenlemelerin dolaşıma yansıyan bir göstergesi niteliğindedir [42]. Nükleozomal DNA'nın korunmuş yapısı fragman uzunluklarının belirli aralıklar içinde ortaya çıkmasına yol açar [43]. Bu özellik, nükleozom kaynaklı cfDNA'nın diğer serbest DNA fraksiyonlarından ayırt edilmesini kolaylaştırır [44]. Bu fragmentasyonlar ve histon modifikasyonları tedaviye dirençle ilişkili epigenetik yeniden programlama süreçlerini yansıtabildiği için ilaç yanıtının azalması veya direncin ortaya çıkması gibi durumların biyobelirteçleri olarak değerlendirilmektedir. Histon proteinlerinin taşıdığı kimyasal modifikasyonlar gen düzenlenmesine ilişkin epigenetik imzaları yansıtabilir ve bu yönüyle nükleozomlar, likit biyopsi analizinde alternatif ve tamamlayıcı bir moleküler bilgi

kaynağı oluşturur [45]. Bu bileşenlerin birlikte değerlendirilmesi, likit biyopsinin yalnızca genetik varyasyonları değil, aynı zamanda hücresel düzeydeki düzenleyici süreçleri de ortaya koymasını sağlamaktadır.

Klinik ve Araştırmada Kullanılan Analiz Platformları

Likit biyopsi uygulamalarında, özellikle dolaşımdaki serbest DNA (cfDNA) ve dolaşımdaki tümör DNA'sının (ctDNA) analizi için kullanılan platformlar, hedeflenen genetik veya epigenetik değişikliğin türüne ve gereken hassasiyet derecesine göre çeşitlilik göstermektedir. Klinikte kullanılan ve geliştirilmekte olan bu teknolojiler genel olarak PCR tabanlı yöntemler, yeni nesil dizileme (NGS) platformları ve metilasyon analizi teknikleri başlıkları altında toplanabilir.

PCR Tabanlı Yöntemler ve Dijital PCR Klinik uygulamada, özellikle bilinen ve sık görülen "hotspot" mutasyonların (örneğin EGFR, KRAS, PIK3CA) tespiti için PCR temelli yöntemler yaygındır. Bu yöntemler, yüksek hassasiyetleri ve basit iş akışları nedeniyle tercih edilir [46]. Özellikle dijital PCR (dPCR) ve onun bir türevi olan damlacıklı dijital PCR (ddPCR), örneği binlerce veya milyonlarca ayrı reaksiyona bölerek nadir mutant alellerin mutlak miktarını belirlemede üstün bir performans sergiler [47]. Araştırmalarda Bio-Rad QX100 ve QX200 gibi ddPCR sistemleri, tek nükleotid varyantlarının (SNV) ve kopya sayısı değişikliklerinin doğrulanması için sıklıkla kullanılmaktadır [48, 49].

Buna ek olarak, BEAMing (Beads, Emulsion, Amplification, and Magnetics) teknolojisi, dijital PCR prensibini manyetik boncuklar ve akış sitometrisi ile birleştirerek yüksek hassasiyetli bir platform sunar [50]. BEAMing, plazma ctDNA'sındaki nadir mutasyonları %0,01 gibi düşük oranlarda tespit edebilme kapasitesine sahiptir ve meme kanseri gibi solid tümörlerde hastalık takibi için kullanılmıştır [48, 51]. Klinik rutin kullanımda ise düzenleyici kurumlar (FDA ve EMA) tarafından onaylanmış, Cobas EGFR Mutation Test (Roche) ve theascreen EGFR RGQ PCR Kit (Qiagen) gibi allele-öзgü PCR platformları, özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) hastalarının hedefe yönelik tedavilere uygunluğunu belirlemek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır [52].

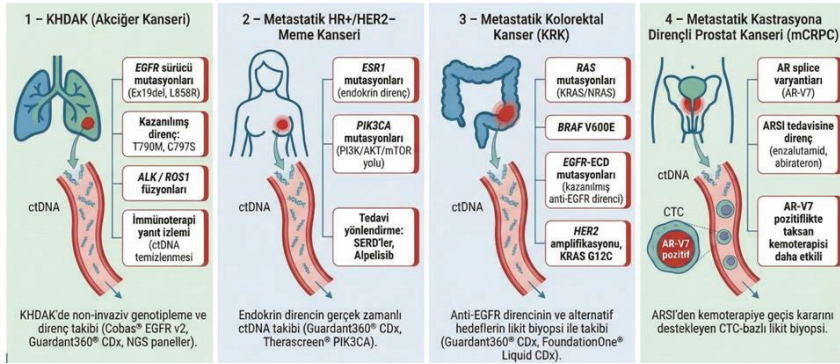
NGS Platformları Birden fazla genin eş zamanlı analizi veya bilinmeyen mutasyonların keşfi gerektiğinde, kitlesel paralel dizileme (MPS) olarak da bilinen NGS platformları devreye girer [53]. Illumina (HiSeq, NovaSeq, MiSeq) ve Ion Torrent (Ion PGM) gibi platformlar, likit biyopsi çalışmalarında en sık kullanılan cihazlardır [54, 55]. NGS yaklaşımları, tüm ekzom dizileme (WES) veya tüm genom dizileme (WGS) şeklinde olabileceği gibi, maliyeti düşürmek ve okuma derinliğini artırmak (deep sequencing) amacıyla belirli gen panellerine odaklanan hedeflenmiş dizileme (targeted sequencing) yöntemlerini de içerir [56, 57].

NGS platformlarında hata oranlarını düşürmek ve düşük frekanslı tümör varyantlarını (<%0,1) tespit edebilmek için özelleşmiş yöntemler geliştirilmiştir. Örneğin, CAPP-Seq (Cancer Personalized Profiling by Deep Sequencing) ve

TEC-Seq (Targeted Error Correction Sequencing), moleküler barkodlama ve biyoenformatik hata düzeltme algoritmalarını kullanarak ultra-hassas analiz imkânı sağlar. Bu yöntemler, erken evre kanserlerin tespiti ve tedavi direncinin izlenmesinde kullanılmaktadır [58, 59].

Epigenetik ve Metilasyon Analiz Platformları Son yıllarda, ctDNA'nın doku kökenini belirlemek ve erken kanser teşhisi sağlamak amacıyla DNA metilasyon profillerini analiz eden platformlar önem kazanmıştır. Bu alanda, tüm genom bisülfid dizileme (WGBS) ve hedeflenmiş bisülfid dizileme yöntemleri, Illumina NovaSeq gibi yüksek kapasiteli dizileme cihazlarında uygulanarak geniş metilasyon haritaları çıkarılabilmektedir [54, 60]. Ayrıca, bisülfid dönüşümü gerektirmeyen ve metile DNA'yı antikorlar aracılığıyla zenginleştiren cfMeDIP-seq (cell-free Methylated DNA Immunoprecipitation and high-throughput sequencing) yöntemi, düşük miktardaki cfDNA ile çalışabilmesi ve maliyet etkinliği nedeniyle öne çıkan bir diğer platformdur [61]. Araştırma düzeyinde referans metilasyon atlaslarının oluşturulmasında ise Illumina Infinium metilasyon dizileri (450K veya EPIC BeadChip) gibi array tabanlı teknolojiler de kullanılmaktadır. Metilasyon temelli bu yaklaşımlar, özellikle çoklu kanser taraması (multi-cancer detection) ve minimal rezidüel hastalığın (MRD) takibinde güçlü bir potansiyel sunmaktadır [62, 63].

Gelişmiş analiz platformları sayesinde, tümörden dolaşıma salınan genetik materyallerin (ctDNA, CTC) tespiti ve kanser türüne özgü direnç mekanizmalarının haritalandırılması mümkün hale gelmiştir. Farklı malignitelerde tedavi kararını yönlendiren temel moleküler hedefler ve bu hedeflerin likit biyopsi ile kandaki temsili Şekil 1'de şematize edilmiştir.



Şekil 1: Likit Biyopsi ile Kanser Yönetiminde Hedeflenen Moleküler Belirteçler. Tümör hücrelerinden kaynaklanan serbest DNA (ctDNA) ve dolaşımdaki tümör hücrelerinin (CTC) kan dolaşımına geçişi ve klinik pratikte kullanılan başlıca hedefler gösterilmektedir (Bu görsel, yapay zeka tabanlı Banana platformu kullanılarak oluşturulmuştur.).

Kanser Türüne Göre Tedavi Yönetiminde Likit Biyopsi

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri EGFR/ALK/ROS1 Direncinin Sıvı Biyopsi Tabanlı Tespiti

Akciğer kanseri, dünya çapında en ölümcül malignite olup yılda 2,2 milyon yeni tanı ile tüm kanserler içinde ikinci sırada; 1,8 milyon ölüm ile tüm kanser ölümlerinin %18'inden sorumludur [64]. Olguların %80–85'i KHDAK grubuna girer ve bu hastaların %55–60'ı tanı anında metastatik evrededir. Lokal evrede başlayan hastaların ise %30–55'i ilerleyen dönemde metastatik nüks geliştirir [65, 66]. Bu nükslerin büyük kısmı uzak metastazdır ve en sık beyin, kemik, karaciğer ve adrenal bezlere yayılım izlenmektedir. biyopsi açısından güç ulaşılabilir olması hem tanısal süreci zorlaştırmakta hem de tedavi stratejilerinin belirlenmesini güçleştirmektedir [67]. Ayrıca, hedefe yönelik tedaviler uygulanmasına rağmen KHDAK hastalarında zaman içerisinde kazanılmış direnç gelişimi klinikte oldukça sık görülmektedir. [68]. Bu nedenle ctDNA temelli sıvı biyopsi hem tanı sonrası hedef seçimi hem de tedavi sırasında ortaya çıkan direnç mutasyonlarının erken ve non-invaziv saptanması için kritik öneme sahiptir. Guardant360® CDx ve Cobas® EGFR Mutation Test v2 gibi FDA onaylı testler bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır [69-71].

EGFR, KHDAK özellikle de adenokarsinom alt tipinde hücre proliferasyonu ve sağkalımını düzenleyen temel bir reseptör tirozin kinazdır [72]. Bu gendeki aktive edici mutasyonlar hastalığın başlıca sürücü onkojenleri arasında yer almaktadır [73]. Meta-analizler ve geniş kohort çalışmaları ileri evre KHDAK adenokarsinom hastalarında EGFR mutasyon sıklığının dünya genelinde ortalama %30 civarında olduğunu ve coğrafi özelliklere bağlı olarak yaklaşık %10–50 aralığında değiştiğini bildirmektedir [74, 75]. En sık görülen aktive edici mutasyonlar Ekson 19 delesyonları ve L858R olup bu hastalarda tirozin kinaz inhibitörleri kemoterapiye göre daha yüksek yanıt oranları ve daha uzun süreli progresyonsuz sağkalım sağladığı için birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir [76].

EGFR-TKI tedavisi sırasında hastaların büyük bölümünde yaklaşık 9–14 ay içinde progresyon gelişmesi kazanılmış direnç oluşumunu göstermektedir [77]. Birinci ve ikinci nesil EGFR-TKI tedavisi altında progresyon gelişen hastaların yaklaşık %40–60'ında T790M sekonder mutasyonu ortaya çıkmaktadır [78]. Gatekeeper görülen bu değişim ATP bağlanma cebinedeki afinitenin artmasına yol açarak birinci ve ikinci nesil inhibitörlerin bağlanma etkinliğini belirgin biçimde azaltır. Bu nedenle T790M mutasyonunun doğru şekilde saptanması, hastanın üçüncü nesil EGFR inhibitörü Osimertinib'e yönlendirilmesi açısından kritik bir belirleyicidir [79].

Cobas® EGFR Mutation Test v2, Roche Diagnostics tarafından geliştirilen kantitatif RT-PCR tabanlı olup, 2016 yılında KHDAK hastalarının plazmasında EGFR Ekson 19 delesyonları ve L858R mutasyonlarının tespiti için FDA tarafından onaylanan ilk ctDNA CDx testi olmuştur [80, 81]. Klinik doğrulama çalışmalarında sürücü mutasyonlar için %72–87 duyarlılık ve %97–98 özgüllük bildirilmiştir. ENSURE çalışmasında, doku örneklerinde EGFR mutasyonu

pozitif olan hastaların %77'sinde aynı mutasyon plazmada da tespit edilmiştir. T790M mutasyonu için plazma duyarlılığı %61–73 arasında bildirilmiştir [81, 82].

Üçüncü nesil EGFR-TKI olan Osimertinib'e karşı gelişen en önemli kazanılmış direnç mekanizmalarından biri C797S mutasyonudur. Bu mutasyon, EGFR proteininin C797 pozisyonunda meydana gelir ve Osimertinib'in kovalent bağlanma noktasını ortadan kaldırarak ilacın hedefe tutunmasını engeller [83]. FLAURA çalışmasında birinci basamak Osimertinib tedavisi sonrası C797S mutasyonu yaklaşık %7 oranında saptanmıştır. Daha önce birinci veya ikinci nesil EGFR-TKI ile tedavi edilip T790M gelişen ve ardından Osimertinib alan hastalarda ise C797S görülme sıklığı %10–26 arasında bildirilmiştir (AURA3 verileri). Klinik kohort analizlerinde EGFR hedef bölgesindeki C797X mutasyonlarının toplam sıklığı yaklaşık %15 olarak bildirilmiştir [84, 85].

ALK ve ROS1 genleri, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve sağkalımında görevli tirozin kinaz reseptörlerini kodlayan proto-onkogenlerdir. KHDAK'de ALK ve ROS1 genlerinde görülen temel onkogenik değişiklik kromozomal yeniden düzenlenmeler sonucu ortaya çıkan gen füzyonlarıdır. ALK için en yaygın yeniden düzenlenme, 2. kromozomun kısa kolunda gerçekleşen inversiyon sonucu EML4-ALK füzyonunun oluşmasıdır [86]. Bu yapı, sürekli aktif bir tirozin kinaz üretir ve bu sayede PI3K-AKT, RAS-MAPK ve JAK-STAT gibi yolları kesintisiz uyarak tümör geliş sürecini başlatır. ROS1 geninde en sık görülen füzyon ortağı CD74'tür. Bu füzyon ortaklığını SLC34A2 ve GOPC gibi diğer ortaklar takip eder. Yeniden düzenlenmeler sonucunda oluşan ROS1 füzyon proteinleri kinaz domeninin sürekli aktif getirir. Böylece hücreler büyüme ve sağkalım sinyallerini kesintisiz olarak alır ve füzyon proteini tümör gelişiminde baskın bir onkogenik sürücü görevi üstlenir [87].

ALK ve ROS1 füzyonlarının saptanmasında kullanılan likit biyopsi NGS testlerinin duyarlılığı, füzyon yapılarının ctDNA'da daha düşük oranda bulunması nedeniyle değişiklik gösterebilir. AlphaLiquid100 çalışması, ALK translokasyonları için pozitif yüzde uyumunun %83,3 olduğunu bildirmiştir [88]. BFAST çalışmasında kan bazlı NGS ile ALK füzyon tespiti %98,6 gibi yüksek bir oranda doku biyopsisiyle uyum göstermiştir [89]. Klinik uygulama verilerinde ise duyarlılığın test platformuna bağlı olarak daha geniş aralıkta olduğu görülmektedir: FoundationOne Liquid CDx, doku pozitif vakaların %54,5'inde ALK füzyonunu saptayabilmiştir. Guardant360 ise ALK/ROS1/RET füzyonlarının %43,7'sini tespit etmiştir. ROS1 için tanı anında plazma-doku uyumu %100 olarak rapor edilmiş, ancak progresyon aşamasında ctDNA düzeylerinin azalmasına bağlı olarak duyarlılık %50'ye düşmüştür [90-92]. Buna karşın NGS tabanlı likit biyopsilerin özgüllüğü oldukça yüksektir ve AlphaLiquid100 çalışmasında varyant başına özgüllük >%99,99 olarak bildirilmiştir [88].

ASSESS çalışmasında EGFR mutasyonları için plazma testinin duyarlılığı sadece göğüs içi metastazı olan hastalarda %22,8, uzak organ metastazı bulunan olgularda ise %63,4 olarak hesaplanmıştır [93]. ddPCR yöntemiyle Ekson 19 delesyonu için duyarlılık %82, L858R mutasyonu için %74 olarak bildirilmiş; her iki mutasyon için özgüllük ise %100'e ulaşmıştır. T790M mutasyonunda

plazma üzerinden belirlenen duyarlılık %77, özgüllük ise %79 düzeyindedir. Ayrıca KRAS mutasyonu için ddPCR duyarlılığı %64, özgüllüğü %100; ALK yeniden düzenlemeleri için ise duyarlılık %65 ve özgüllük %100 olarak rapor edilmiştir [94].

Nivolumab tedavisi uygulanan Evre III KHDAK olgularında tedavi sonrası ctDNA'sı negatifleşen hastaların 24 aylık progresyonsuz sağkalım oranı %73 iken, ctDNA pozitif kalan veya artan hastalarda bu oran %0 olarak bildirilmiştir [95]. Cerrahi veya sistemik tedavi sonrası ctDNA düzeylerinin düşmemesi veya yeniden yükselmesi, klinik nüksten aylar önce relapsın biyokimyasal göstergesi olarak kaydedilmiştir.

Metastatik Meme Kanseri ESR1/PIK3CA Direncinin Sıvı Biyopsi Tabanlı Tespiti

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen malignitedir ve yılda yaklaşık 2,3 milyon yeni tanı ile tüm kadın kanserlerinin %12'sini oluşturur ve akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır [96]. Olguların %70'i hormon reseptörü pozitif (HR+) ve HER2-negatif (HER2-) alt tiptir ve bu grup endokrin tedavilerin temel hedefidir [97]. Meme kanseri hastalarının tanı anında yaklaşık %6-10'unda uzak metastaz bulunmaktadır. Literatür verileri ve American Cancer Society raporları da ilk tanıda metastatik hastalık oranının %3-10 aralığında olduğunu desteklemektedir [98-100]. Metastazın en sık görüldüğü alanlar kemik, karaciğer ve akciğerdir; bu bölgelerden doku biyopsisi çoğu zaman güçtür [101]. Bu nedenle ctDNA analiz eden likit biyopsi, metastatik HR+/HER2- meme kanserinde endokrin direncin gerçek zamanlı izlenmesinde güçlü bir araç haline gelmiştir.

Guardant360® CDx, plazmadan elde edilen cfDNA'yı NGS teknolojisiyle analiz eden FDA onaylı kapsamlı likit biyopsi testlerinden biridir [70]. Panel 73 kanser ilişkili geni tarar ve SNV, indel, CNA ve füzyon gibi değişiklikleri aynı anda tespit eder [102]. Validasyon çalışmalarında teknik başarı %99,6'nın üzerinde, duyarlılık %85-95, özgüllük ise %99,5'in üzerinde bildirilmiştir [70]. HR+/HER2- metastatik meme kanserinde testin en kritik hedeflerinden biri ESR1 genidir. ESR1, östrojen reseptörünü kodlar ve Y537S ile D538G gibi hotspot mutasyonlar reseptörün östrojensiz de aktif kalmasına yol açar [103]. ESR1 mutasyonları aromataz inhibitörlerine karşı belirgin bir direnç mekanizması oluştururken, reseptörü doğrudan hedef alan SERD'lerin etkinliğini koruduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir [104]. ESR1 mutasyonları adjuvan aromataz inhibitörü tedavisi sonrası ilk nükste %5,3 oranında görülürken, metastatik süreçte aromataz inhibitörü altında tedavi edilen hastalarda bu oran %33'e yükselmektedir [105]. Bu artış, mutasyonların tedavi baskısı altında kazanılmış direnç mekanizması olduğunu gösterir.

ESR1 mutasyonlarının klinik önemini gösteren en net sonuç, Elacestrant tedavisine aday hastaları belirlemek amacıyla Guardant360® CDx'in FDA tarafından onaylı tanı aracı olarak kabul edilmesidir [106]. EMERALD faz III çalışması, likit biyopsi ile ESR1 mutasyonu doğrulanan hastaların Elacestrant tedavisinden standart hormon tedavilerine göre daha fazla fayda sağladığını

göstermiştir [107]. PADA-1 ve SERENA-6 çalışmaları ise plazmada ESR1 mutasyonu saptandığı anda tedavinin Fulvestrant veya yeni nesil SERD'lere kaydırılmasının klinik sonuçları iyileştirdiğini ortaya koymuştur [108, 109].

SERENA-6 çalışmasında aromataz inhibitörü + CDK4/6 inhibitörü tedavisi altında radyolojik progresyon olmadan ctDNA ile ESR1 mutasyonu saptanan hastalarda camizestran'ta geçiş yapılmış bu geçişe göre; 12 aylık progresyonsuz sağkalım oranı tedavi değiştiren grupta %60,7 iken standart tedavide %33,4; 24 aylık oranlar ise sırasıyla %29,7 ve %5,4 olarak bildirilmiştir. Tümör ilerlemesi ortalama 6 ay gecikmiştir. PADA-1 çalışması da ESR1 mutasyonu ortaya çıktığında fulvestrant'a geçişin progresyon riskini %39 azalttığını göstermiştir.

Tanısal performans açısından bazı çalışmalarda likit biyopsi ile metastatik doku arasındaki ESR1 mutasyon uyumu %91'e ulaşmıştır [110]. Diğer serilerde ctDNA–metastatik doku uyumu %47 bulunmuş; buna karşılık birincil tümör dokusu ile uyum yalnızca %5 olarak rapor edilmiştir [111]. Bu fark, ESR1 mutasyonlarının tedavi sürecinde sonradan gelişmesinden ve eski doku örneklerinin güncel biyolojik durumu yansıtamamasından kaynaklanır [112]. ctDNA analizi ESR1 mutasyonlarını ortalama 6,7 ay önce tespit edebilir ve bu durum erken müdahale olanağı sağlar. ESR1 mutasyonu tedavi öncesinde %3,7–5,8 düzeyindeyken progresyon döneminde %30–40'a, bazı hasta gruplarında ise %57'ye kadar yükselir. Mutasyon pozitif hastalarda progresyonsuz sağkalım belirgin şekilde daha kısadır [113, 114]. Tüm bu veriler, ESR1 mutasyonlarının likit biyopsi ile takibinin metastatik HR+/HER2– meme kanserinde tedavi seçiminde giderek daha önemli hale geldiğini göstermektedir.

Metastatik HR+/HER2– meme kanserinde endokrin tedaviye bağlı direnç yalnızca östrojen reseptörü düzeyinde değil, aynı zamanda hücresel büyüme ve sağkalım sinyallerinin düzenlendiği PI3K/AKT/mTOR yolu üzerinden de gelişmektedir. PI3K kompleksinin katalitik alt birimi p110 α 'yı kodlayan PIK3CA, meme kanserinde en sık mutasyona uğrayan genlerden biridir [115]. PIK3CA onkojeni meme kanseri olgularının yaklaşık üçte birinde yüksek oranda mutasyona uğramış olarak bulunur [116]. PIK3CA mutasyonları PI3K yolunun sürekli aktivasyonu ile proliferasyonun artmasına ve apoptozdan kaçışa katkıda bulunur. Bu nedenle mutasyonun güncel durumu tedavi yönetiminde önem taşır [41].

Guardant360® CDx, PIK3CA genini ctDNA üzerinden değerlendiren geniş kapsamlı bir NGS paneli sunmakta ve ekson 7, 9 ve 20'deki kritik hotspot mutasyonları yüksek özgüllükle tespit edebilmektedir [117]. Bu sayede kan örneğiyle hem ESR1 hem de PIK3CA gibi direnç biyobelirteçleri hakkında bilgi elde edilebilir. Bunun yanında Therascreen® PIK3CA RGQ PCR Kit, Alpelisib tedavisi için FDA onaylı ilk likit biyopsi temelli PIK3CA CDx testidir [118]. Kit, PIK3CA'nın p110 α alt biriminde yer alan 11 aktivasyon mutasyonunu hedeflemekte ve bu mutasyonların PI3K yolunu bağımsız şekilde aktif tuttuğu bilinmektedir.

Metastatik HR+/HER2- hastalarda PIK3CA mutasyonlarının ctDNA ile tespiti, Alpelisib tedavisinin belirlenmesinde önemli klinik değer taşımaktadır. SOLAR-1 çalışması, PIK3CA mutasyonlu hastalarda Alpelisib + Fulvestrant kombinasyonunun tek başına Fulvestrant'a kıyasla progresyonsuz sağkalımı anlamlı şekilde uzattığını göstermiştir [115]. ASCO kılavuzları da PIK3CA mutasyon durumunun plazma ctDNA ile değerlendirilmesini önermekte ve böylece invaziv doku biyopsisinin her zaman gerekli olmadığını belirtmektedir. Ayrıca kapsamlı ctDNA dizileme yöntemleri, arşivlenmiş dokularda kaçırılabilen PIK3CA mutasyonlarının %20-30 daha fazlasını tespit edebilmektedir [104].

Likit biyopsi testleri tanısal performans açısından yüksek özgüllük göstermektedir. SOLAR-1 çalışmasında özgüllük %97 olarak bildirilmiş, duyarlılık ise düşük ctDNA düzeylerine bağlı olarak %55'te kalmıştır [119]. Erken evre meme kanserine yönelik çalışmalarda PIK3CA tespiti için duyarlılık %93,3'e, özgüllük %100'e ulaşmıştır [116]. Doku-ctDNA uyumu genel olarak %77 düzeyindedir; ancak ctDNA tümör fraksiyonu %2'nin üzerine çıktığında uyum %95'e yükselmekte ve yeterli tümör DNA'sı dolaşıma geçtiğinde likit biyopsinin doku biyopsisi kadar güvenilir sonuç verebildiğini göstermektedir [104]. Duyarlılığın düşük olmasının temel nedeni, bazı hastalarda kanda tespit edilebilir miktarda ctDNA bulunmaması ve çok düşük fraksiyonların testlerin saptama limitlerinin altında kalarak yalancı negatifliğe neden olabilmesidir [93].

Kolorektal Kanserde RAS/BRAF-EGFR Direncinin Sıvı Biyopsi Tabanlı Tespiti

Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde en sık görülen üçüncü, kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sırada yer almaktadır. Yılda yaklaşık 1,9 milyon yeni vaka ve 900 bin ölüm bildirilmektedir. Hastaların önemli bir kısmı tanı anında metastatik evrededir. [120]. Lokalize başlayan kanserin bir bölümünde uzak metastaz gelişmektedir [121]. Metastatik KRK'de tedaviyi şekillendiren temel yolak EGFR aracılı RAS-RAF-MEK-ERK sinyal bütünüdür [122].

Cetuximab ve Panitumumab gibi anti-EGFR ajanlar, KRAS/NRAS/BRAF mutasyonlarının yol açtığı primer direnç nedeniyle yalnızca bu genlerde hiçbir mutasyon bulunmayan yani wild-type kabul edilen hastalarda etkilidir [123]. Bu klinik gereklilik doğrultusunda Guardant360® CDx, KRAS ve NRAS mutasyonlarını (ekson 2, 3 ve 4) plazmadan tespit ederek anti-EGFR tedavisine uygun olmayan hastaları belirlemek amacıyla FDA tarafından CDx testi olarak onaylanmıştır [124, 125]. Başlangıçta RAS wild-type olan hastaların yaklaşık %30-50'sinde tedavi sürecinde yeni KRAS mutasyonları ortaya çıkmaktadır [126, 127]. Panitumumab ile tedavi edilen metastatik KRK hastalarını içeren ASPECCT analizinde, tedavi sonrası olguların %32'sinde RAS mutasyonlarının geliştiği gösterilmiştir [128]. Anti-EGFR tedavisi sonrası progresyon gösteren hastaların %69'unda KRAS mutasyonu veya amplifikasyonu, %91'inde ise EGFR sinyal yoluna ait genlerde kazanılmış değişiklik tespit edilmistr [129]. Tedavi sonlandırıldıktan sonra bu dirençli klonların yaklaşık 4,4 aylık bir yarı ömürle azaldığı ve mutasyon sinyalinin zamanla kaybolduğu bildirilmiştir [130]. Likit biyopsi ile yeniden tedavi şeklinde direnç yönetiminin düzenlenmesinin temelini oluşturmaktadır.

HER2 amplifikasyonu ve KRAS G12C gibi varyantlar metastatik KRK'de alternatif tedavi planlarına yönlendirmektedir [131]. Plazmada yüksek HER2 görülen hastaların trastuzumab-lapatinib gibi anti-HER2 kombinasyonlarına daha yüksek yanıt verdiği klinik çalışmalarla gösterilmiştir [132]. Ayrıca KRAS G12C mutasyonu taşıyan olguların sotorasib veya adagrasib tedavisinden belirgin biçimde fayda gördüğü de bildirilmiştir [133]. Bu nedenle likit biyopsi, yalnızca anti-EGFR direncinin izlenmesinde değil, aynı zamanda HER2 veya KRAS G12C gibi alternatif hedeflere yönelen tedavilere geçişte de özgün bir karar desteği sunmaktadır [134].

BRAF V600E mutasyonu metastatik KRK'de hem kötü prognoz hem de tedavi seçimini değiştiren bir belirteçtir. Bu mutasyonun ctDNA'da tespit edilmesiyle hastaların Encorafenib ile anti-EGFR kombinasyon tedavilerine yönlendirilmesi sağlanmaktadır [135, 136]. Tedavi baskısı altında ortaya çıkan S492R, G465R, S464L ve V441 gibi EGFR-ECD mutasyonları ise anti-EGFR ajanlara karşı gelişen tipik kazanılmış direnç mekanizmalarını belirtir [137]. Bu mutasyonlar antikorların bağlandığı hedef bölgeleri yapısal olarak değiştirerek cetuximab/panitumumabın reseptöre bağlanmasını engeller [138]. Bu ECD mutasyonları tedavinin etkisizleştiğini gösteren erken bir sinyal olarak görülür.

Plazma ve doku biyopsileri arasındaki uyum oranları likit biyopsinin metastatik KRK'deki güvenilirliğini desteklemektedir. KRAS, NRAS ve BRAF mutasyonları için plazma-doku uyumu %90–96 düzeyinde raporlanmıştır [126]. FIRE-4 çalışmasında doku biyopsisinde RAS wild-type olarak değerlendirilen hastaların %13'ünde likit biyopsi ile RAS mutasyonu saptanmıştır. Klinik sonuçlar bu mutasyonların tedavi etkinliği üzerindeki etkisini açık biçimde göstermektedir: Wild-type hastalarda progresyonsuz sağkalım 11,5 ay iken RAS mutasyonu bulunanlarda 9,0 aya gerilemiştir. Genel sağkalım ise sırasıyla 33,6 ay ve 22,1 ay olarak bildirilmiştir [139]. Bu nedenle RAS mutasyonları sadece genetik bir belirteç değil anti-EGFR tedavilerinin etkinliğini sınırlayan bir direnç mekanizmasıdır. BEAMing biyosensör tabanlı teknolojisi dokuya kıyasla %93 duyarlılık ve %69 özgüllük, NGS yöntemleri %73 duyarlılık ve %77 özgüllük, göstermiştir [140]. CHRONOS Faz 2 çalışmasında anti-EGFR tedavisi sonrası tedavi kesilmiş ve likit biyopsi ile RAS/BRAF/EGFR mutasyonunun negatifliği doğrulanan metastatik KRK hastalarına panitumumab ile yeniden tedavi uygulanmış. Bu yaklaşım sonucunda %30 objektif yanıt oranı ve %63 hastalık kontrol oranı elde edilmiştir [141].

FoundationOne® Liquid CDx testi, metastatik KRK hastalarında kullanılan FDA onaylı likit biyopsi testi cfDNA'dan 324 geni tarayarak KRAS, NRAS, BRAF, MAP2K1, ERBB2 ve MET gibi çok sayıda direnç mekanizmasını aynı anda değerlendirebilmektedir [70]. Testin duyarlılığı %85–90, özgüllüğü ~%99 düzeyinde bildirilmiştir [142]. Tedavi öncesi ve progresyon dönemlerine bakıldığı zaman RAS/BRAF wild-type olup anti-EGFR tedavisi alan hastaların yaklaşık %49,6'sında progresyon sırasında yeni mutasyonların ortaya çıktığı belirtilmiştir [143]. FoundationOne Liquid CDx validasyonunda plazma-doku uyumu %85–100 arasında raporlanmış olup RAS mutasyon analizinde uyum %96,15 düzeyinde bulunmuştur [126, 142].

Guardant360® CDx ve FoundationOne® Liquid CDx gibi NGS panelleri; RAS/BRAF-EGFR direnç mekanizmalarını yüksek duyarlılık ve özgüllikle saptayabilmektedir [142]. Ayrıca HER2 amplifikasyonu ve KRAS G12C gibi alternatif hedeflere yönelik tedavileri belirlemektedir. Tedavi sürecinde ctDNA düzeylerindeki değişimler süreci tanımlamakla birlikte dirençli klonların kaybolması ise yeniden anti-EGFR tedavisi uygulanabilecek hastaların seçilmesine olanak tanımaktadır [133].

Metastatik Prostat Kanseri AR-V7 Kaynaklı Androjen Reseptör Direncinin Sıvı Biyopsi Tabanlı Tespiti

Prostat kanseri en sık görülen solid organ tümörlerinden biridir ve görülme sıklığı yaşla birlikte belirgin şekilde artar. Özellikle 60 yaş üzeri insidans yükselir ve yaşam süresiyle birlikte tanı alan hasta sayısı da artmaktadır [144]. Lokalize evrede tespit edilen hastalarda uygun cerrahi ve radyoterapi ile hastaların %95'inden fazlası 10 yıl ve üzeri yaşayabilmektedir [144]. Hastalık metastatik evredeyken tedavi daha zor hale gelir ve sağkalım belirgin biçimde kısalmır. Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde (mCRPC) hastanın androjen yoksunluğu tedavisine rağmen hastalığın en ileri ve ölümcül şekli olarak tanımlanır. Bu evrede genel sağkalım yaklaşık 2 yıl civarındadır [144, 145]. Prostat kanseri metastazlarının en sık görüldüğü bölge iskelet sistemidir. 2021 yılına ait bazı serilerde yaklaşık 248.530 yeni prostat kanseri vakası ve 34.130 kansere bağlı ölüm rapor edilmiştir. Erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci en sık görülen kanserdir [146].

Prostat kanserinin tanı ve takibindeki temel sorunlardan biri, hastalığın heterojen yapısıdır. Klinik pratikte PSA (Prostat Spesifik Antijen) testi rektal muayene, çok parametrelili prostat MRG'si, kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografi gibi yöntemler tanı, evreleme ve sürece bağlı olarak izlem için kullanılmaktadır [147]. PSA düzeylerindeki artış sadece prostat kanserine özgül değildir. Benign prostat hiperplazisi, prostatit gibi inflamatuvar süreçler veya mekanik manipülasyonlar; üretradan geçen kateterizasyon veya rektal muayene gibi durumlar PSA seviyelerinde belirgin artışa yol açabilir. Bu nedenle PSA tek başına maligniteyi ayırt edebilen bir biyobelirteçten ziyade klinik değerlendirme, görüntüleme ve gerekirse biyopsi ile birlikte yorumlanarak ifade edilmelidir [148]. Bu nedenle PSA, tümör biyolojisini ve direnç mekanizmalarını tek başına yansıtmaz.

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde ilaç direncini açıklayan en önemli bulgulardan biri androjen reseptörünün varyant formlarıdır. Bu varyantlar arasında en iyi tanımlananı AR-V7'dir (Androgen Receptor Splice Variant 7). AR-V7, androjen reseptörünün normal yapısında bulunan ligand bağlanma bölgesini içermeyen fakat N-terminal transaktivasyon yapısı korunmuş olan bir varyanttır [149]. Bu yapısal değişiklik nedeniyle reseptör androjen hormonuna ihtiyaç duymadan DNA üzerindeki hedef genleri aktif hale getirebilir. Bu özellik, tümör hücrelerinin androjen yoksunluğu tedavisinden kaçmasına ve enzalutamid/abirateron gibi ligand bağlanma bölgesini hedef alan ajanlara karşı direnç geliştirmesine yol açar [150].

Epic Sciences AR-V7 testi bu alan için en çok kullanılan testlerden biridir. Bu testte hastadan alınan tam kan zenginleştirme yapılmadan işlenir. CTC'ler lam üzerine yayılır ve immüno floresan boyama ile çekirdek içinde AR-V7 proteininin varlığı araştırılır [151]. AR-V7'nin gösterilmesi bu varyantın transkripsiyonel olarak aktif olduğu ifade eder. Johns Hopkins kökenli AdnaTest yaklaşımında, CTC'lerden elde edilen mRNA analiz edilir. AR-V7 transkriptleri bu mRNA üzerinden PCR tabanlı yöntemlerle saptanır. Verilere göre Epic Sciences testinde yaklaşık %10, Johns Hopkins testinde ise %24 oranında AR-V7 pozitifliği bildirilmiştir. İki test arasında genel olarak %80'in üzerinde bir pozitif uyum olduğu rapor edilmiştir [150]. Abirateron veya enzalutamid tedavisi başlanmadan önce mCRPC hastalarında AR-V7 pozitifliği yaklaşık %10–24 aralığında bildirilmektedir. Tedavi sırasında zaman içinde direnç geliştiğinde AR-V7 pozitiflik oranları belirgin şekilde artmaktadır. PROPHECY çalışmasında ARSİ (Androjen Reseptör Sinyal İnhibitörleri) tedavisi altında progresyon gösteren hastalarda bu oranların %16–39 aralığına yükseldiği gösterilmiştir [152].

AR-V7'nin moleküler oluşum mekanizması iki ana başlıkta incelenir: alternatif splicing yoluyla oluşan splice varyantları ve AR genindeki genomik yapısal yeniden düzenlenmeler (AR-GSR). Alternatif splicing sırasında normalde eklenmeyen kriptik eksonlar devreye girer ve ekson birleşim düzeni değişir [153]. Bu süreçte androjen reseptörünün C-terminalindeki ligand bağlama bölgesini kodlayan eksonlar devre dışı kalır. Ortaya çıkan AR-V7 proteini LBD'den yoksundur; ancak N-terminal transaktivasyon domeni ve DNA'ya bağlanan bölgeler korunur [154]. Böylece reseptör, ligand bağımsız ve sürekli aktif bir transkripsiyon faktörü gibi davranır. Bu nedenle AR-V7, enzalutamid ve abirateron gibi LBD'yi hedefleyen ajanlara karşı belirgin direnç ile ilişkilidir [155].

Genomik yapısal yeniden düzenlenmeler (AR-GSR) ise AR geninin DNA düzeyinde uğradığı delesyonlar ve kompleks yeniden örgütlenmeler sonucu ortaya çıkar. Bazı olgularda 10 kb'nin üzerinde intragenik delesyonlar tanımlanmış ve bunların eksonlar arasında çerçeve kaymasına ve erken durdurma kodonuna neden olduğu gösterilmiştir. Bu değişiklikler, LBD içermeyen ancak N-terminal kısmı aktif olan kısmi reseptör formlarının oluşmasına yol açar. Bu yapılar AR-V7'ye benzer şekilde liganddan bağımsız aktivite gösterir ve AR sinyal yoluna karşı kalıcı bir direnç zemini oluşturur [156].

AR-V7 testinin klinik etkisi özellikle PROPHECY çalışmasıyla ortaya konmuştur. Epic Sciences AR-V7 testi kullanılarak sınıflandırılan mCRPC hastalarında, enzalutamid veya abirateron alan AR-V7 pozitif hastalarda PSA yanıt oranı %0 olarak bildirilmiştir. Buna karşılık AR-V7 negatif hastalarda PSA yanıtı %20–30 aralığındadır. Progresyonsuz sağkalım analizlerinde AR-V7 pozitif hastalarda medyan PFS belirgin şekilde kısalmış ve hazard oranları 1,7–2,1 arasında bulunmuştur. Genel sağkalım açısından AR-V7 pozitif hastalarda ölüm riskinin yaklaşık üç kat arttığı; medyan OS'nin 8,4–11,1 ay olduğu, AR-V7 negatif hastalarda ise 20,5–24,8 ay arasında değiştiği rapor edilmiştir.

Aynı çalışmada taksan temelli kemoterapi (dosetaksel veya kabazitaksel) alan hastalarda AR-V7 durumuna göre anlamlı bir farklılık görülmemiştir. AR-V7

pozitif ve negatif gruplar arasında progresyonsuz sağkalım benzer seyretmiş; buna karşın AR-V7 pozitif hastalarda kemoterapi, ARSi tedavisine göre daha iyi genel sağkalım sağlamış ve hazard oranı 0,54 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, AR-V7 pozitif mCRPC hastalarında ARSi tedavisinin sürdürülmesinin uygun olmadığını ve tedavinin kemoterapiye yönlendirilmesi gerektiğini göstermektedir [157, 158].

Epic Sciences AR-V7 testinin özgüllük ve pozitif prediktif değeri özellikle yüksektir. Sağlıklı bireylerin periferik kan mononükleer hücrelerinde AR-V7 sinyalinin saptanmaması, testin yanlış pozitif üretmediğini göstermektedir. Klinik olarak AR-V7 pozitif hastaların ARSi tedavisine yanıt vermemesi, bu testin pozitif sonucunun güçlü bir direnç göstergesi olduğunu doğrular. Bununla birlikte, AR-V7 negatifliği tedavi yanıtının garantisi değildir; çünkü mCRPC’de direnç TP53 mutasyonları, PTEN kaybı veya nöroendokrin farklılaşma gibi farklı mekanizmalar üzerinden de gelişebilir [158].

Genel olarak AR-V7 ve AR-GSR gibi mekanizmalar, androjen reseptör sinyalinin genetik ve post-transkriptomik düzeyde yeniden programlanmasıyla ortaya çıkar. Her iki durumda da ligand bağlama domeninin kaybı ve N-terminal aktivasyon bölgesinin korunması, LBD hedefli ajanlara karşı direnç oluştururken; taksan sınıfı kemoterapilerin etki mekanizmasını engellemez. Bu nedenle AR-V7 testi, mCRPC hastalarında ARSi’den kemoterapiye geçiş kararını destekleyen önemli bir CTC-bazlı likit biyopsi yöntemidir [158].

Sonuç

Kanser tedavisindeki en büyük zorluk, tümörün statik bir yapı olmayıp tedavi baskısı altında sürekli evrim geçiren dinamik bir biyolojiye sahip olmasıdır. Geleneksel doku biyopsileri, tanı anında hastalığın moleküler profilini ortaya koysa da tümör içi ve tümörler arası heterojeniteyi yansıtmadaki yetersizlikleri ve tekrarlanabilirliklerinin güç olması nedeniyle, tedavi sürecinde gelişen direnç mekanizmalarının takibinde sınırlı kalmaktadır. Bu bağlamda likit biyopsi; tümör kaynaklı genetik materyallerin (ctDNA, CTC, eksozomlar) minimal invaziv yöntemlerle analizi sayesinde, onkolojiyi "reaktif" bir süreçten (radyolojik progresyonu bekleme), tümörün moleküler değişimine göre şekillenen "proaktif" ve kişiselleştirilmiş bir modele dönüştürmüştür.

Bu bölümde detaylandırıldığı üzere; Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri EGFR T790M ve C797S gibi direnç mutasyonlarının takibi, hastaların üçüncü nesil tirozin kinaz inhibitörlerine geçişini yönlendirmektedir. Metastatik Meme Kanseri, endokrin tedavi direncinin göstergesi olan ESR1 mutasyonlarının ve PIK3CA değişimlerinin saptanması, tedavinin başarısız olmasını beklemeden ilaç değişikliğine olanak tanımaktadır. Benzer şekilde Kolorektal Kanseri anti-EGFR tedavisine direnç oluşturan RAS/BRAF klonlarının takibi ve Prostat Kanseri (mCRPC) AR-V7 varyantı analizi, hastaları etkisiz tedavilerin toksisitesinden koruyarak sağkalımı iyileştiren stratejik karar noktaları oluşturmaktadır.

Günümüzde PCR ve NGS tabanlı teknolojilerin (dPCR, BEAMing, CAPP-Seq) hassasiyetinin artması ve FDA onaylı eşlik eden tanı kitlerinin (CDx) klinik kullanıma girmesiyle likit biyopsi, sadece bir araştırma aracı olmaktan çıkıp standart bakımın bir parçası haline gelmiştir. Radyolojik nüksten aylar önce

moleküler direnci tespit edebilen bu "öncül zaman avantajı", hastaya en doğru tedaviyi en doğru zamanda sunma hedefini mümkün kılmaktadır. Farklı kanser türlerinde tedavi seçimini ve direnç yönetimini yönlendiren temel biyobelirteçler ile bunların tespitinde kullanılan klinik platformlar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kanser Türüne Göre Tedavi Seçimi ve Direnç Yönetiminde Kullanılan FDA Onaylı Tanısal Temel Likit Biyopsi Biyobelirteçleri ve Analiz Platformları.

Kanser Tipi	Direnç Profili	Test Adı – (Duyarlılık / Özgüllük)	Klinik Kullanım
KHDAK	EGFR Ex19del, L858R	Cobas® EGFR Mutation Test v2 – %72–87 / %97–98	EGFR sürücü mutasyonlarının non-invaziv tespiti; hedefe yönelik EGFR-TKI tedavisinin planlanması[159].
KHDAK	EGFR T790M	Cobas® EGFR Mutation Test v2 – %61–73 / %97–98	Birinci-ikinci nesil EGFR-TKI sonrası ortaya çıkan T790M direncinin erken tanımlanması; Osimertinib tedavisine geçiş kararının verilmesi [160].
KHDAK	EGFR C797S, MET / HER2 amplifikasyonu	Guardant360® CDx – %85–95 / ≥%99	Osimertinib sonrası gelişen hedef üzeri (C797S) ve hedef dışı (MET/HER2 amplifikasyonu) direnç mekanizmalarının eş zamanlı tanımlanması; 2. basamak tedavi (inhibitör değişimi veya kombinasyon TKI stratejileri) için tedavi planlanması [161, 162].
KHDAK	ALK füzyonları, G1202R	Guardant360® CDx / FoundationOne® Liquid CDx – duyarlılık %55–98 / özgüllük >%99	ALK füzyon pozitif hastalarda tedavi altında gelişen G1202R gibi sekonder direnç mutasyonlarının non-invaziv takibi; Lorlatinib gibi 3. nesil ALK-TKI'lara geçiş kararının planlanması[163, 164].
KHDAK	ROS1 füzyonları, G2032R	Guardant360® CDx – %50–100 / >%99	Crizotinib tedavisi altında ROS1 pozitif hastalarda gelişen G2032R solvent-front direncin tespiti; yeni nesil ROS1 inhibitörlerine yönlendirme [165].
Metastatik HR+/HER2– Meme Kanseri	ESR1 mutasyonları (Y537S, D538G)	Guardant360® CDx – %85–95 / ≥%99,5	Aromataz inhibitörü altında gelişen ESR1 kazanılmış direncinin erken saptanması; SERD tedavisine (Elacestrant/Fulvestrant vb.) geçiş kararını belirleyici olarak destekler [166].
Metastatik HR+/HER2– Meme Kanseri	PIK3CA hotspot mutasyonları	Therascreen® PIK3CA RGQ PCR Kit – metastatik hastalıkta %55 / %97; erken evrede %93 / %100	Alpelisib tedavi uygunluğunun doğrulanması; PIK3CA aktivasyon mutasyonlarının hedefe yönelik tespiti ve PI3K/AKT/mTOR yolak aktivasyonunun belirlenmesi [115].
Metastatik Kolorektal Kanser (KRK)	RAS (KRAS/NRAS) ve BRAF V600E mutasyonları, EGFR-ECD kazanılmış mutasyonları	Guardant360® CDx – RAS/BRAF için %68,9 / %98,8	Anti-EGFR tedavisi öncesi ve progresyon sırasında RAS/BRAF mutasyon durumunun non-invaziv değerlendirilmesi; primer ve kazanılmış RAS/BRAF mutasyonlu hastalarda cetuximab/panitumumabın dışlanması; EGFR-ECD mutasyonları ve HER2 amplifikasyonunun saptanmasıyla alternatif tedavi hedeflerinin tanımlanması [123, 167].
Metastatik Kolorektal Kanser (KRK)	RAS/BRAF/EGFR-ECD, HER2 amplifikasyonu, KRAS G12C vb.	FoundationOne® Liquid CDx – SNV/indel için %87,2 / %97,1	cfDNA'dan geniş panel ile KRAS/NRAS, BRAF, MAP2K1, ERBB2, MET vb. direnç mekanizmalarının aynı anda değerlendirilmesi; progresyonda yeni RAS/BRAF/EGFR-ECD mutasyonlarının ve HER2/KRAS G12C gibi alternatif hedeflerin izlenmesi; yeniden anti-EGFR tedavisi veya hedefe yönelik kombinasyonların planlanması [168].
Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC)	AR-V7 mRNA ekspresyonu	AdnaTest® ProstateCancerPanel AR-V7 %62 / %93	CTC'lerden elde edilen mRNA üzerinde AR-V7 transkriptlerinin RT-qPCR ile tespiti; AR-V7 pozitif hastalarda erken dönemde tedavinin kemoterapi veya hedeflerin planlanmasına olanak sağlar [157, 169].

KAYNAKLAR

1. Crosby, D., et al., *Early detection of cancer*. Science, 2022. **375**(6586): p. eaay9040.
2. Ma, L., et al., *Liquid biopsy in cancer: current status, challenges and future prospects*. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2024. **9**(1): p. 336.
3. Mahgoub, E.O., et al., *Role of functional genomics in identifying cancer drug resistance and overcoming cancer relapse*. Heliyon, 2024. **10**(1): p. e22095.
4. Keresztes, D., et al., *Cancer drug resistance as learning of signaling networks*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2025. **183**: p. 117880.
5. Soragni, A., et al., *Acquired resistance in cancer: towards targeted therapeutic strategies*. Nature Reviews Cancer, 2025. **25**(8): p. 613-633.
6. McGranahan, N. and C. Swanton, *Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future*. Cell, 2017. **168**(4): p. 613-628.
7. Zhou, J., Q. Li, and Y. Cao, *Spatiotemporal Heterogeneity across Metastases and Organ-Specific Response Informs Drug Efficacy and Patient Survival in Colorectal Cancer*. Cancer Res, 2021. **81**(9): p. 2522-2533.
8. Mögele, T., et al., *Dissecting Tumor Heterogeneity by Liquid Biopsy—A Comparative Analysis of Post-Mortem Tissue and Pre-Mortem Liquid Biopsies in Solid Neoplasias*. International Journal of Molecular Sciences, 2025. **26**(15): p. 7614.
9. Dawson, S.-J., et al., *Analysis of Circulating Tumor DNA to Monitor Metastatic Breast Cancer*. New England Journal of Medicine, 2013. **368**(13): p. 1199-1209.
10. Bidard, F.-C., et al., *Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising *ESR1* mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2022. **23**(11): p. 1367-1377.
11. Ignatiadis, M., G.W. Sledge, and S.S. Jeffrey, *Liquid biopsy enters the clinic - implementation issues and future challenges*. Nat Rev Clin Oncol, 2021. **18**(5): p. 297-312.
12. Peng, M., et al., *Non-blood circulating tumor DNA detection in cancer*. Oncotarget, 2017. **8**(40): p. 69162.
13. Santini, D., et al., *Network approach in liquidomics landscape*. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2023. **42**(1): p. 193.
14. Praharaj, P.P., et al., *Circulating tumor cell-derived organoids: Current challenges and promises in medical research and precision medicine*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 2018. **1869**(2): p. 117-127.
15. Oxnard, G.R., et al., *Noninvasive detection of response and resistance in EGFR-mutant lung cancer using quantitative next-generation genotyping of cell-free plasma DNA*. Clinical cancer research, 2014. **20**(6): p. 1698-1705.

16. Maheswaran, S., et al., *Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells*. New England Journal of Medicine, 2008. **359**(4): p. 366-377.
17. Jiang, H., *Latest research progress of liquid biopsy in tumor—a narrative review*. Cancer Management and Research, 2024: p. 1031-1042.
18. Wang, X., et al., *Research progress of CTC, ctDNA, and EVs in cancer liquid biopsy*. Front Oncol, 2024. **14**: p. 1303335.
19. Kustanovich, A., et al., *Life and death of circulating cell-free DNA*. Cancer biology & therapy, 2019. **20**(8): p. 1057-1067.
20. Anfossi, S., et al., *Clinical utility of circulating non-coding RNAs—an update*. Nature reviews Clinical oncology, 2018. **15**(9): p. 541-563.
21. Vymetalkova, V., et al., *Circulating cell-free DNA and colorectal cancer: a systematic review*. International journal of molecular sciences, 2018. **19**(11): p. 3356.
22. Kim, H. and K.U. Park, *Clinical circulating tumor DNA testing for precision oncology*. Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association, 2023. **55**(2): p. 351-366.
23. Wang, K., et al., *Liquid biopsy techniques and pancreatic cancer: diagnosis, monitoring, and evaluation*. Molecular cancer, 2023. **22**(1): p. 167.
24. Yu, M., et al., *Circulating tumor cells: approaches to isolation and characterization*. Journal of Cell Biology, 2011. **192**(3): p. 373-382.
25. Huang, M.-S., et al., *Proteomics and liquid biopsy characterization of human EMT-related metastasis in colorectal cancer*. Frontiers in Oncology, 2022. **12**: p. 790096.
26. Yeo, D., et al., *Exploring the clinical utility of pancreatic cancer circulating tumor cells*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(3): p. 1671.
27. Miller, M.C., et al., *The Parsortix™ Cell Separation System—A versatile liquid biopsy platform*. Cytometry Part A, 2018. **93**(12): p. 1234-1239.
28. Ma, S., et al., *Clinical application and detection techniques of liquid biopsy in gastric cancer*. Molecular cancer, 2023. **22**(1): p. 7.
29. Van Niel, G., G. d'Angelo, and G. Raposo, *Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles*. Nature reviews Molecular cell biology, 2018. **19**(4): p. 213-228.
30. Yu, D., et al., *Exosomes as a new frontier of cancer liquid biopsy*. Molecular cancer, 2022. **21**(1): p. 56.
31. Balaj, L., et al., *Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences*. Nature communications, 2011. **2**(1): p. 180.
32. Wu, H., et al., *Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNA-193a reduces cisplatin resistance of non-small cell lung cancer cells via targeting LRRC1*. Cell death & disease, 2020. **11**(9): p. 801.
33. Mao, X., et al., *Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives*. Molecular cancer, 2021. **20**(1): p. 131.

34. Rasihashemi, S.Z., et al., *Tumor-derived exosomal PD-L1 in progression of cancer and immunotherapy*. Journal of Cellular Physiology, 2022. **237**(3): p. 1648-1660.
35. Jiang, J., et al., *The application of liquid biopsy techniques in cervical cancer diagnosis, prediction and therapeutic surveillance*. Journal of Gynecologic Oncology, 2025. **36**(6): p. e121.
36. Dwivedi, S.K.D., et al., *Small non-coding-RNA in gynecological malignancies*. Cancers, 2021. **13**(5): p. 1085.
37. Fuji, T., et al., *Detection of circulating microRNAs with Ago2 complexes to monitor the tumor dynamics of colorectal cancer patients during chemotherapy*. International journal of cancer, 2019. **144**(9): p. 2169-2180.
38. Denis, M.M., et al., *Escaping the nuclear confines: signal-dependent pre-mRNA splicing in anucleate platelets*. Cell, 2005. **122**(3): p. 379-391.
39. Xiao, R., et al., *Tumor-educated platelets as a promising biomarker for blood-based detection of renal cell carcinoma*. Frontiers in Oncology, 2022. **12**: p. 844520.
40. Wang, Y., et al., *Application of tumor-educated platelets as new fluid biopsy markers in various tumors*. Clinical and Translational Oncology, 2023. **25**(1): p. 114-125.
41. Pisareva, E., et al., *Comparison of the structures and topologies of plasma extracted circulating nuclear and mitochondrial cell-free DNA*. Frontiers in genetics, 2023. **14**: p. 1104732.
42. Kim, Y.Z., *Altered histone modifications in gliomas*. Brain tumor research and treatment, 2014. **2**(1): p. 7-21.
43. Snyder, M.W., et al., *Cell-free DNA comprises an in vivo nucleosome footprint that informs its tissues-of-origin*. Cell, 2016. **164**(1): p. 57-68.
44. Alix-Panabières, C. and K. Pantel, *Challenges in circulating tumour cell research*. Nature Reviews Cancer, 2014. **14**(9): p. 623-631.
45. McAnena, P., J.A. Brown, and M.J. Kerin, *Circulating nucleosomes and nucleosome modifications as biomarkers in cancer*. Cancers, 2017. **9**(1): p. 5.
46. Newton, C.R., et al., *Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS)*. Nucleic Acids Res, 1989. **17**(7): p. 2503-16.
47. Baburaj, G., et al., *An allele-specific quantitative PCR strategy for detection of EGFR T790M mutations by liquid biopsy in non-small cell lung cancer patients*. International Journal of Biological Macromolecules, 2025. **316**: p. 144447.
48. Garcia-Murillas, I., et al., *Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer*. Sci Transl Med, 2015. **7**(302): p. 302ra133.
49. Sánchez-Martín, V., et al., *Comparative study of droplet-digital PCR and absolute Q digital PCR for ctDNA detection in early-stage breast cancer patients*. Clinica Chimica Acta, 2024. **552**: p. 117673.
50. Diehl, F., et al., *BEAMing: single-molecule PCR on microparticles in water-in-oil emulsions*. Nature Methods, 2006. **3**(7): p. 551-559.

51. Hindson, B.J., et al., *High-throughput droplet digital PCR system for absolute quantitation of DNA copy number*. Anal Chem, 2011. **83**(22): p. 8604-10.
52. Siravegna, G., et al., *Integrating liquid biopsies into the management of cancer*. Nature Reviews Clinical Oncology, 2017. **14**(9): p. 531-548.
53. Bettegowda, C., et al., *Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies*. Sci Transl Med, 2014. **6**(224): p. 224ra24.
54. Liu, M.C., et al., *Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA*. Ann Oncol, 2020. **31**(6): p. 745-759.
55. Abbosh, C., et al., *Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution*. Nature, 2017. **545**(7655): p. 446-451.
56. Newman, A.M., et al., *Integrated digital error suppression for improved detection of circulating tumor DNA*. Nature Biotechnology, 2016. **34**(5): p. 547-555.
57. Forshew, T., et al., *Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA*. Sci Transl Med, 2012. **4**(136): p. 136ra68.
58. Phallen, J., et al., *Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA*. Sci Transl Med, 2017. **9**(403).
59. Newman, A.M., et al., *An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage*. Nature Medicine, 2014. **20**(5): p. 548-554.
60. Gao, Y., et al., *Whole-genome bisulfite sequencing analysis of circulating tumour DNA for the detection and molecular classification of cancer*. Clin Transl Med, 2022. **12**(8): p. e1014.
61. Shen, S.Y., et al., *Sensitive tumour detection and classification using plasma cell-free DNA methylomes*. Nature, 2018. **563**(7732): p. 579-583.
62. Moss, J., et al., *Comprehensive human cell-type methylation atlas reveals origins of circulating cell-free DNA in health and disease*. Nature Communications, 2018. **9**(1): p. 5068.
63. Pidsley, R., et al., *Critical evaluation of the Illumina MethylationEPIC BeadChip microarray for whole-genome DNA methylation profiling*. Genome Biol, 2016. **17**(1): p. 208.
64. GLOBOCAN2022. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2022: Global Cancer Statistics 2022; Available from: <https://gco.iarc.fr/en>.
65. Li, S., et al., *Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: new insights into regulated cell death combined with immunotherapy*. Immunological Reviews, 2024. **321**(1): p. 300-334.
66. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2018. **68**(6): p. 394-424.
67. Uramoto, H. and F. Tanaka, *Recurrence after surgery in patients with NSCLC*. Transl Lung Cancer Res, 2014. **3**(4): p. 242-9.
68. Parikh, A.R., et al., *Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers*. Nature medicine, 2019. **25**(9): p. 1415-1421.

69. Brown, P., *The cobas® EGFR mutation test v2 assay*. Future Oncology, 2016. **12**(4): p. 451-452.
70. Bauml, J.M., et al., *Clinical validation of Guardant360 CDx as a blood-based companion diagnostic for sotorasib*. Lung cancer, 2022. **166**: p. 270-278.
71. Woodhouse, R., et al., *Clinical and analytical validation of FoundationOne Liquid CDx, a novel 324-Gene cfDNA-based comprehensive genomic profiling assay for cancers of solid tumor origin*. PloS one, 2020. **15**(9): p. e0237802.
72. Scaltriti, M. and J. Baselga, *The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy*. Clinical cancer research, 2006. **12**(18): p. 5268-5272.
73. Schwartzberg, L.S., et al., *Liquid biopsy mutation panel for non-small cell lung cancer: analytical validation and clinical concordance*. NPJ precision oncology, 2020. **4**(1): p. 15.
74. Zhang, Y.-L., et al., *The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis*. Oncotarget, 2016. **7**(48): p. 78985.
75. Midha, A., S. Dearden, and R. McCormack, *EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII)*. Am J Cancer Res, 2015. **5**(9): p. 2892-911.
76. Zhang, Y., et al., *Patients with exon 19 deletion were associated with longer progression-free survival compared to those with L858R mutation after first-line EGFR-TKIs for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis*. PloS one, 2014. **9**(9): p. e107161.
77. Herbst, R.S., D. Morgensztern, and C. Boshoff, *The biology and management of non-small cell lung cancer*. Nature, 2018. **553**(7689): p. 446-454.
78. Sequist, L.V., et al., *Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors*. Science translational medicine, 2011. **3**(75): p. 75ra26-75ra26.
79. Yun, C.H., et al., *The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(6): p. 2070-5.
80. Kwapisz, D., *The first liquid biopsy test approved. Is it a new era of mutation testing for non-small cell lung cancer?* Annals of translational medicine, 2017. **5**(3): p. 46.
81. Thress, K.S., et al., *EGFR mutation detection in ctDNA from NSCLC patient plasma: a cross-platform comparison of leading technologies to support the clinical development of AZD9291*. Lung cancer, 2015. **90**(3): p. 509-515.
82. Wu, Y.L., et al., *First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study††Presented in part at the 15th World Congress on Lung Cancer, Sydney, Australia 2013*. Annals of Oncology, 2015. **26**(9): p. 1883-1889.
83. Yang, Z., et al., *Investigating novel resistance mechanisms to third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor osimertinib in non-small cell*

- lung cancer patients*. Clinical Cancer Research, 2018. **24**(13): p. 3097-3107.
84. Chmielecki, J., et al., *Candidate mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer*. Nature communications, 2023. **14**(1): p. 1070.
 85. Chmielecki, J., et al., *Analysis of acquired resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer from the AURA3 trial*. Nature communications, 2023. **14**(1): p. 1071.
 86. Shaw, A.T., et al., *Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Harbor *EML4-ALK**. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(26): p. 4247-4253.
 87. Scheffler, M., et al., *ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability*. Oncotarget, 2015. **6**(12): p. 10577.
 88. Yi, H., et al., *Analytical and Clinical Validation of a Highly Sensitive NGS-Based ctDNA Assay with Real-World Concordance in Non-Small Cell Lung Cancer*. Cancer Research and Treatment, 2024. **56**(3): p. 765-773.
 89. Dziadziuszko, R., et al., *Blood first assay screening trial (BFAST) in treatment-naïve advanced or metastatic NSCLC: initial results of the phase 2 ALK-positive cohort*. Journal of Thoracic Oncology, 2021. **16**(12): p. 2040-2050.
 90. Dagogo-Jack, I., et al., *Molecular analysis of plasma from patients with ROS1-positive NSCLC*. Journal of Thoracic Oncology, 2019. **14**(5): p. 816-824.
 91. Porta, C., et al., *Liquid biopsy comprehensive genomic profiling of lung cancer in the Italian population: A real-world experience*. Lung Cancer, 2023. **185**: p. 107359.
 92. Supplee, J.G., et al., *Sensitivity of next-generation sequencing assays detecting oncogenic fusions in plasma cell-free DNA*. Lung Cancer, 2019. **134**: p. 96-99.
 93. Heitzer, E., P. Ulz, and J.B. Geigl, *Circulating tumor DNA as a liquid biopsy for cancer*. Clinical chemistry, 2015. **61**(1): p. 112-123.
 94. Normanno, N., et al., *580 PR: Clinical and demographic features that influence EGFR mutation detection in plasma from patients (pts) with aNSCLC: The ASSESS experience*. Journal of Thoracic Oncology, 2016. **11**(4): p. S151.
 95. Jun, S., et al., *Analysis of circulating tumor DNA in the phase 2 BTCRC LUN 16-081 trial of consolidation nivolumab with or without ipilimumab after chemoradiation in stage III non-small cell lung cancer*. Journal of Clinical Oncology. **40**(16_suppl): p. 8534-8534.
 96. Bray, F., et al., *The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide*. Cancer, 2021. **127**(16): p. 3029-3030.
 97. Eroles, P., et al., *Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways*. Cancer treatment reviews, 2012. **38**(6): p. 698-707.

98. Ellis, M.J., *Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer: medical perspectives*. Clinical cancer research, 2001. 7(12): p. 4388s-4391s.
99. Smith, I., et al., *2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial*. The lancet, 2007. 369(9555): p. 29-36.
100. AmericanCancerSociety. *Cancer Facts & Figures 2010*. 2010 [cited 2025; Available from: <https://www.cancer.org/>].
101. Wang, S., et al., *Comprehensive Analysis of Lung Cancer Metastasis: Sites, Rates, Survival, and Risk Factors-A Systematic Review and Meta-Analysis*. Clin Respir J, 2025. 19(7): p. e70107.
102. Odegaard, J.I., et al., *Validation of a plasma-based comprehensive cancer genotyping assay utilizing orthogonal tissue-and plasma-based methodologies*. Clinical Cancer Research, 2018. 24(15): p. 3539-3549.
103. Fanning, S.W., et al., *Estrogen receptor alpha somatic mutations Y537S and D538G confer breast cancer endocrine resistance by stabilizing the activating function-2 binding conformation*. Elife, 2016. 5.
104. Amato, O., N. Giannopoulou, and M. Ignatiadis, *Circulating tumor DNA validity and potential uses in metastatic breast cancer*. NPJ Breast Cancer, 2024. 10(1): p. 21.
105. Cristofanilli, M., et al., *The clinical use of circulating tumor cells (CTCs) enumeration for staging of metastatic breast cancer (MBC): International expert consensus paper*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2019. 134: p. 39-45.
106. GuardantHealth. *Guardant360 CDx: First FDA-Approved Liquid Biopsy for Comprehensive Tumor Mutation Profiling Across All Solid Cancers*. 2021 05.12.2025]; Available from: <https://investors.guardanthealth.com/press-releases/press-releases/2020/Guardant-Health-Guardant360-CDx-First-FDA-Approved-Liquid-Biopsy-for-Comprehensive-Tumor-Mutation-Profiling-Across-All-Solid-Cancers/default.aspx>.
107. Bidard, F.-C., et al., *Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD trial*. Journal of Clinical Oncology, 2022. 40(28): p. 3246-3256.
108. Turner, N., et al., *Design of SERENA-6, a phase III switching trial of camizestrant in ESR1-mutant breast cancer during first-line treatment*. Future Oncol, 2023. 19(8): p. 559-573.
109. Berger, F., et al., *Randomised, open-label, multicentric phase III trial to evaluate the safety and efficacy of palbociclib in combination with endocrine therapy, guided by ESR1 mutation monitoring in oestrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer patients: study design of PADA-I*. BMJ open, 2022. 12(3): p. e055821.
110. Urso, L., et al., *ESR1 gene mutation in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients: concordance between tumor tissue and circulating tumor DNA analysis*. Frontiers in Oncology, 2021. 11: p. 625636.

111. Spoerke, J.M., et al., *Heterogeneity and clinical significance of ESR1 mutations in ER-positive metastatic breast cancer patients receiving fulvestrant*. Nature communications, 2016. **7**(1): p. 11579.
112. Venetis, K., et al., *Liquid biopsy: Cell-free DNA based analysis in breast cancer*. The Journal of Liquid Biopsy, 2023. **1**: p. 100002.
113. Wang, P., et al., *Sensitive detection of mono-and polyclonal ESR1 mutations in primary tumors, metastatic lesions, and cell-free DNA of breast cancer patients*. Clinical cancer research, 2016. **22**(5): p. 1130-1137.
114. Schiavon, G., et al., *Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer*. Science translational medicine, 2015. **7**(313): p. 313ra182-313ra182.
115. André, F., et al., *Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer*. New England Journal of Medicine, 2019. **380**(20): p. 1929-1940.
116. Ademuyiwa, F.O., et al., *Detection of Circulating Tumor DNA Using a Tissue-Free Epigenomic Assay Is a Highly Prognostic Biomarker in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer*. Clinical Cancer Research, 2025. **31**(11): p. 2173-2182.
117. Alsmadi, O., et al., *PIK3CA Mutational Profiling in a Patient Cohort with HR+/HER2-Advanced Metastatic Breast Cancer at a Tertiary Cancer Center*. Fortune J. Health Sci, 2024. **7**: p. 158-163.
118. Nakai, M., et al., *PIK3CA mutation detected by liquid biopsy in patients with metastatic breast cancer*. Journal of Nippon Medical School, 2021: p. JNMS. 2022_89-107.
119. André, F., et al., *Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1*. Annals of Oncology, 2021. **32**(2): p. 208-217.
120. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2024. **74**(3): p. 229-263.
121. Cervantes, A., et al., *Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*☆. Annals of Oncology, 2023. **34**(1): p. 10-32.
122. Yarden, Y. and M.X. Sliwkowski, *Untangling the ErbB signalling network*. Nature reviews Molecular cell biology, 2001. **2**(2): p. 127-137.
123. Woolston, A., et al., *Mutational signatures impact the evolution of anti-EGFR antibody resistance in colorectal cancer*. Nature ecology & evolution, 2021. **5**(7): p. 1024-1032.
124. Kolenčik, D., et al., *Liquid Biopsy in Colorectal Carcinoma: Clinical Applications and Challenges*. Cancers (Basel), 2020. **12**(6).
125. Nakamura, Y., et al., *Clinical utility of circulating tumor DNA sequencing in advanced gastrointestinal cancer: SCRUM-Japan GI-SCREEN and GOZILA studies*. Nature Medicine, 2020. **26**(12): p. 1859-1864.
126. Vitiello, P.P., et al., *Clinical practice use of liquid biopsy to identify RAS/BRAF mutations in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): a single institution experience*. Cancers, 2019. **11**(10): p. 1504.

127. Morelli, M., et al., *Characterizing the patterns of clonal selection in circulating tumor DNA from patients with colorectal cancer refractory to anti-EGFR treatment*. Annals of Oncology, 2015. **26**(4): p. 731-736.
128. Price, T.J., et al., *Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study*. The Lancet Oncology, 2014. **15**(6): p. 569-579.
129. Strickler, J.H., et al., *Genomic landscape of cell-free DNA in patients with colorectal cancer*. Cancer discovery, 2018. **8**(2): p. 164-173.
130. Parseghian, C.M., et al., *Anti-EGFR-resistant clones decay exponentially after progression: implications for anti-EGFR re-challenge*. Annals of Oncology, 2019. **30**(2): p. 243-249.
131. Thein, K.Z., et al., *Identification of KRAS G12C mutations in circulating tumor DNA in patients with cancer*. JCO Precision Oncology, 2022. **6**: p. e2100547.
132. Siravegna, G., et al., *Plasma HER2 (ERBB2) copy number predicts response to HER2-targeted therapy in metastatic colorectal cancer*. Clinical cancer research, 2019. **25**(10): p. 3046-3053.
133. Nakamura, Y., et al., *Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial*. Nature medicine, 2021. **27**(11): p. 1899-1903.
134. Patelli, G., et al., *Circulating tumor DNA to drive treatment in metastatic colorectal cancer*. Clinical Cancer Research, 2023. **29**(22): p. 4530-4539.
135. Kopetz, S., et al., *Evaluation of baseline BRAF V600E mutation in circulating tumor DNA and efficacy response from the BEACON study*. 2022, American Society of Clinical Oncology.
136. Eriksen, M., et al., *A phase II study of daily encorafenib in combination with biweekly cetuximab in patients with BRAF V600E mutated metastatic colorectal cancer: the NEW BEACON study*. BMC cancer, 2022. **22**(1): p. 1321.
137. Arena, S., et al., *Emergence of multiple EGFR extracellular mutations during cetuximab treatment in colorectal cancer*. Clinical cancer research, 2015. **21**(9): p. 2157-2166.
138. Leite, L.F., et al., *Anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer: Identifying, tracking, and overcoming resistance*. Cancers, 2025.
139. Stintzing, S., et al., *Baseline Liquid Biopsy in Relation to Tissue-Based Parameters in Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Randomized FIRE-4 (AIO-KRK-0114) Study*. J Clin Oncol, 2025. **43**(12): p. 1463-1473.
140. Garcia, J., et al., *Cross-platform comparison for the detection of RAS mutations in cfDNA (ddPCR Biorad detection assay, BEAMing assay, and NGS strategy)*. Oncotarget, 2018. **9**(30): p. 21122.
141. Sartore-Bianchi, A., et al., *Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial*. Nature Medicine, 2022. **28**(8): p. 1612-1618.
142. Administration, U.S.F.a.D. *FoundationOne® Liquid CDx Technical Information*. 2020 [cited 2025; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/P190032C.pdf].

143. Kim, S., et al., *Mutational evolution after chemotherapy-progression in metastatic colorectal cancer revealed by circulating tumor DNA analysis*. International Journal of Cancer, 2023. **153**(3): p. 571-583.
144. Chowdhury, S., et al., *Real-world outcomes in first-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: the prostate cancer registry*. Targeted Oncology, 2020. **15**(3): p. 301-315.
145. Sridhar, S.S., et al., *Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment*. European urology, 2014. **65**(2): p. 289-299.
146. Siegel, R.L., et al., *Cancer statistics, 2022*. CA: a cancer journal for clinicians, 2022. **72**(1): p. 7-33.
147. Teo, M.Y., D.E. Rathkopf, and P. Kantoff, *Treatment of advanced prostate cancer*. Annual review of medicine, 2019. **70**(1): p. 479-499.
148. Schütz, E., et al., *Chromosomal instability in cell-free DNA is a serum biomarker for prostate cancer*. Clinical chemistry, 2015. **61**(1): p. 239-248.
149. Wadosky, K.M. and S. Koochekpour, *Molecular mechanisms underlying resistance to androgen deprivation therapy in prostate cancer*. Oncotarget, 2016. **7**(39): p. 64447.
150. Armstrong, A.J., et al., *Prospective multicenter study of circulating tumor cell AR-V7 and taxane versus hormonal treatment outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer*. JCO precision oncology, 2020. **4**: p. 1285-1301.
151. Scher, H.I., et al., *Association of AR-V7 on Circulating Tumor Cells as a Treatment-Specific Biomarker With Outcomes and Survival in Castration-Resistant Prostate Cancer*. JAMA Oncol, 2016. **2**(11): p. 1441-1449.
152. Armstrong, A.J., et al., *Prospective Multicenter Validation of Androgen Receptor Splice Variant 7 and Hormone Therapy Resistance in High-Risk Castration-Resistant Prostate Cancer: The PROPHECY Study*. J Clin Oncol, 2019. **37**(13): p. 1120-1129.
153. Li, Y., et al., *Androgen receptor splice variants mediate enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer cell lines*. Cancer Res, 2013. **73**(2): p. 483-9.
154. Ho, Y. and S.M. Dehm, *Androgen receptor rearrangement and splicing variants in resistance to endocrine therapies in prostate cancer*. Endocrinology, 2017. **158**(6): p. 1533-1542.
155. Ionescu, F., J. Zhang, and L. Wang, *Clinical applications of liquid biopsy in prostate cancer: from screening to predictive biomarker*. Cancers, 2022. **14**(7): p. 1728.
156. Antonarakis, E.S., et al., *AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer*. New England Journal of Medicine, 2014. **371**(11): p. 1028-1038.
157. Lozano, R., et al., *Value of early circulating tumor cells dynamics to estimate docetaxel benefit in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients*. Cancers, 2021. **13**(10): p. 2334.
158. Armstrong, A.J., et al., *Prospective Multicenter Study of Circulating Tumor Cell AR-V7 and Taxane Versus Hormonal Treatment Outcomes*

- in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. JCO Precis Oncol, 2020. **4**.
159. Thress, K.S., et al., *EGFR mutation detection in ctDNA from NSCLC patient plasma: A cross-platform comparison of leading technologies to support the clinical development of AZD9291*. Lung Cancer, 2015. **90**(3): p. 509-15.
 160. Zheng, D., et al., *Plasma EGFR T790M ctDNA status is associated with clinical outcome in advanced NSCLC patients with acquired EGFR-TKI resistance*. Scientific Reports, 2016. **6**(1): p. 20913.
 161. Leonetti, A., et al., *Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer*. British Journal of Cancer, 2019. **121**(9): p. 725-737.
 162. Chmielecki, J., et al., *Analysis of acquired resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer from the AURA3 trial*. Nat Commun, 2023. **14**(1): p. 1071.
 163. Ma, X., et al., *Dynamic monitoring of circulating tumor DNA to analyze genetic characteristics and resistance profile of lorlatinib in ALK positive previously treated NSCLC*. Thorac Cancer, 2023. **14**(20): p. 1980-1990.
 164. Angeles, A.K., et al., *Early identification of disease progression in ALK-rearranged lung cancer using circulating tumor DNA analysis*. npj Precision Oncology, 2021. **5**(1): p. 100.
 165. Katayama, R., et al., *The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models*. Nature Communications, 2019. **10**(1): p. 3604.
 166. Bardia, A., et al., *Elacestrant in ER+, HER2- Metastatic Breast Cancer with ESR1-Mutated Tumors: Subgroup Analyses from the Phase III EMERALD Trial by Prior Duration of Endocrine Therapy plus CDK4/6 Inhibitor and in Clinical Subgroups*. Clin Cancer Res, 2024. **30**(19): p. 4299-4309.
 167. Gupta, R., et al., *Guardant360 Circulating Tumor DNA Assay Is Concordant with FoundationOne Next-Generation Sequencing in Detecting Actionable Driver Mutations in Anti-EGFR Naive Metastatic Colorectal Cancer*. Oncologist, 2020. **25**(3): p. 235-243.
 168. Yaeger, R., et al., *Clinical Validity of FoundationOne Liquid CDx for Detection of BRAFV600E in Colorectal Cancer*. Cancer Res Commun, 2025. **5**(9): p. 1566-1573.
 169. Bastos DA, A.E., *AR-V7 and treatment selection in advanced prostate cancer: are we there yet?* Precis Cancer Med, 2018. **1**(13).

FOTOBİYOMODÜLASYON: FİZİKSEL TEMELLERİ, DOZİMETRİ VE KLİNİK UYGULAMA ALANLARI

Emirhan Çalık¹, Aslınur Sırcan Küçüksayan^{1,2}

¹ Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sağlık Fiziği Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye. ORCID: 0009-0009-0627-7661

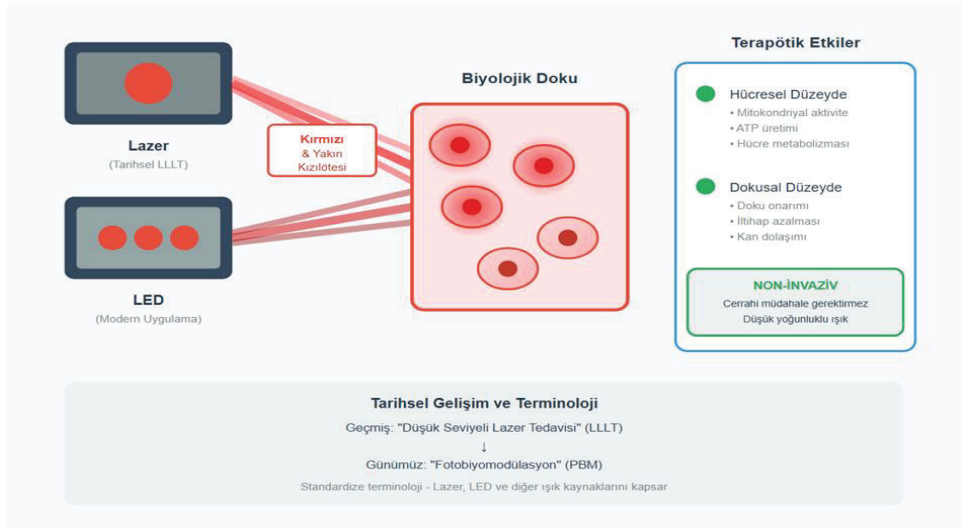
² Doç. Dr. Aslınur Sırcan Küçüksayan Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, 07425, Antalya, Türkiye. ORCID: 0000-0002-4168-8564

Fotobiyomodülasyon (Photobiomodulation, PBM), kırmızı ve yakın kızılötesi (near-infrared, NIR) spektrumunda düşük yoğunluklu ışığın biyolojik dokulara uygulanması yoluyla hücrel ve dokusal yanıtların modülasyonunu hedefleyen, uygun dozimetri ve güvenlik koşulları sağlandığında non-invaziv bir tedavi yaklaşımıdır [1]. PBM, tarihsel olarak "düşük seviyeli lazer tedavisi" (low-level laser therapy, LLLT) olarak adlandırılmıştır. Ancak, lazer kaynaklarının yanı sıra LED ve diğer koherent olmayan ışık kaynaklarının da benzer biyolojik etkiler oluşturduğunun gösterilmesiyle birlikte, terminoloji günümüzde ışık kaynağından bağımsız, biyolojik etkiyi merkeze alan "fotobiyomodülasyon" kavramı altında standardize edilmiştir [2].

PBM'nin bilimsel temelleri, 1967 yılında Macar hekim ve cerrah Endre Mester'ın düşük güçlü ruby lazer ile yaptığı deneysel çalışmalara dayanmaktadır. [1] Mester, lazer ışınının tümör hücrelerini yok etme potansiyelini araştırırken, beklenmedik bir şekilde tıraş edilmiş farelerde kıl büyümesinin hızlandığını gözlemlemiştir. Bu serendipitik keşif, lazer ışığının düşük dozlarda biyostimülatif etkilerine dair ilk bilimsel kanıtları ortaya koymuş ve PBM alanının temellerini atmıştır [3]. Bu serendipitik gözlemi izleyen yıllarda, PBM alanı lazer tabanlı deneysel çalışmalardan LED temelli uygulamalara, yüzeysel dokulardan derin doku ve santral sinir sistemi uygulamalarına doğru önemli bir metodolojik ve teknolojik evrim geçirmiştir. Terminolojideki bu dönüşüm, PBM'nin yalnızca bir cihaz teknolojisi değil, doz-bağımlı biyofiziksel bir etki mekanizması olarak ele alınması gerektiğini ortaya koymuştur. 1960'lı yılların sonlarından günümüze kadar geçen süreçte, PBM'nin moleküler ve hücrel düzeydeki etki mekanizmaları yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Bu çalışmalar, PBM uygulamalarının mitokondriyal fonksiyon, redoks dengesi ve hücrel sinyal yolları ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, bu mekanizmaların hücre tipi, metabolik durum, dalga boyu ve dozimetri parametrelerine güçlü biçimde bağımlı olduğu ve tüm klinik bağlamlar için

evrensel bir modelden söz edilemeyeceği göz önünde bulundurulmalıdır. PBM, günümüzde ağrı yönetimi, yara iyileşmesi, inflamasyonun modülasyonu, nörolojik uygulamalar ve destekleyici onkolojik bakım gibi geniş bir klinik yelpazede araştırılmakta ve uygulanmaktadır. Ancak bu klinik uygulama alanlarının kanıt düzeyleri heterojendir; bazı endikasyonlar için güçlü klinik kanıtlar mevcutken, bazı uygulamalar hâlen deneysel veya gelişmekte olan translasyonel yaklaşımlar kapsamında değerlendirilmektedir [1, 4].

PBM uygulamalarında biyolojik etkinin, esas olarak fotokimyasal ve fotobiyolojik süreçler üzerinden ortaya çıktığı kabul edilmekte (şekil 1). Ancak uygulanan güç yoğunluğu ve toplam enerjiye bağlı olarak sınırlı termal katkıların da söz konusu olabileceği bildirilmektedir. Bu durum, güvenli ve etkili bir PBM uygulaması için dozimetri parametrelerinin dikkatle optimize edilmesini gerekli kılmaktadır.



Şekil 1. PBM'nin Tarihsel gelişimi ve terminolojisi

Bu bölümde, PBM'nin fiziksel temelleri, ışık-doku etkileşim mekanizmaları, dozimetri prensipleri ve güvenlik sınırları ele alınarak, temel biyofiziksel bilgiler ile klinik uygulamalar arasında translasyonel bir köprü kurulması amaçlanmaktadır.

1. Işık-Doku Etkileşimi

1.1. Işık-Madde Etkileşimi: Absorpsiyon, Saçılma, Kırınım, Refleksiyon

Işığın biyolojik dokularla etkileşimi, fotobiyolojinin temel prensiplerini oluşturmaktadır. Işık-doku etkileşiminde dört ana fiziksel süreç gerçekleşir: absorpsiyon, saçılma (scattering), kırınım (diffraction) ve refleksiyon. [5, 6] Bu süreçlerin her biri, uygulanan ışığın dokudaki yayılımını ve hedef dokuda oluşabilecek biyolojik yanıtın niteliğini belirleyen temel faktörlerdir.

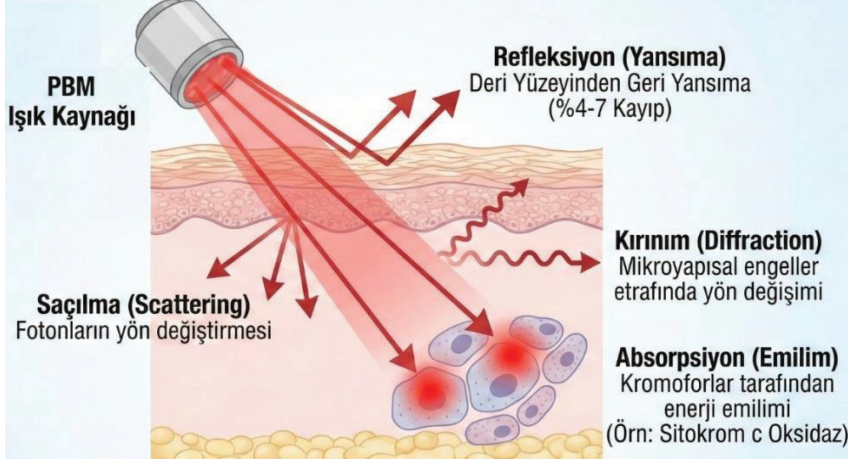
Absorpsiyon, fotonların doku içindeki kromoforlar tarafından tutulması ve enerjinin kimyasal veya termal enerjiye dönüştürülmesi olarak tanımlanır. PBM bağlamında, mitokondriyal solunum zincirinde yer alan sitokrom c oksidaz (cytochrome c oxidase, CCO), kırmızı ve yakın kızılötesi spektrumda ışık absorbe edebilen başlıca endojen kromofor olarak kabul edilmektedir [7]. Ancak, CCO'nun PBM'deki rolü dalga boyuna, hücre tipine ve hücrel metabolik duruma bağlı olup, tek başına tüm biyolojik etkileri açıklamak için yeterli olmayabilir. Absorpsiyon, ideal ve homojen ortamlar için Beer-Lambert yasası ile matematiksel olarak ifade edilir ve absorpsiyon katsayısı (μ_a) ile karakterize edilir[8]. Bununla birlikte, biyolojik dokular yüksek derecede saçıcı ve heterojen ortamlar olduğundan, klasik Beer-Lambert yaklaşımının klinik PBM uygulamalarında yalnızca sınırlı bir kavramsal çerçeve sunduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Saçılma, fotonların doku içindeki hücrel yapılar, organeller ve ekstraselüler matriks bileşenleri ile etkileşime girerek yön değiştirmesidir. Saçılma, Rayleigh saçılması (partiküller dalga boyundan çok küçük olduğunda) ve Mie saçılması (partiküller dalga boyuyla karşılaştırılabilir boyutta olduğunda) olmak üzere iki ana kategoride incelenir. Saçılma katsayısı (μ_s) ve indirgenmiş saçılma katsayısı (μ_s'), ışığın doku içerisindeki derinlik dağılımını belirlemede absorpsiyon kadar kritik öneme sahiptir [9, 10].

Refleksiyon, ışığın farklı kırılma indislerine sahip ortamlar arasındaki sınırdan geri yansımadır ve özellikle deri yüzeyinde belirgin olarak gözlenir. Deri yüzeyinden yaklaşık %4-7 oranında ışık refleksiyonu bildirilmiştir ve bu durum PBM dozimetrisinde göz önünde bulundurulması gereken sistematik bir faktördür[11, 12].

Kırınım, ışığın doku içindeki yapısal engellerle karşılaşması sonucu yayılma paterni değişikliğidir ve PBM uygulamalarında genellikle ikincil bir etkiye sahiptir ve biyolojik yanıt üzerinde sınırlı rol oynar [9].

Şekil 2’de görüldüğü gibi, PBM’de ışık dokunun yüzeyine ulaştığında bir kısmı reflekte olur, kalanı ise dokuya girer. Dokuya giren ışık; saçılır, kırınımına uğrayabilir ve en önemlisi kromoforlar tarafından absorbe edilerek biyolojik etkiyi başlatır. Her bir süreç, ışığın dokuya nüfuzunu ve terapötik etkisini belirler.



Şekil 2. PBM’de ışık doku etkileşimleri

1.2. Doku Optiği: Optik Pencereleler ve Biyolojik Ortamların Optik Katsayıları

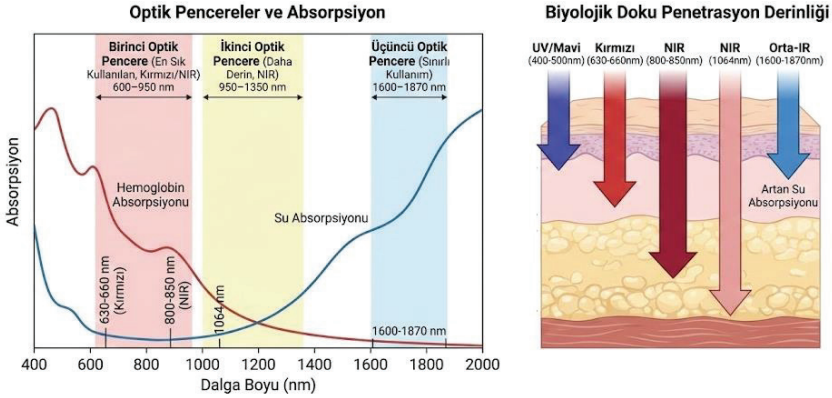
Biyolojik dokuların optik özellikleri, ışık penetrasyon derinliğini ve hedef dokuda oluşturabileceği biyolojik etkinliği doğrudan etkiler. **Optik pencere kavramı**, belirli dalga boyu aralıklarında ışığın biyolojik dokularda absorpsiyonun görece düşük, penetrasyonun ise görece yüksek olduğu spektral bölgeleri tanımlar [9].

Birinci optik pencere (600-950 nm): PBM uygulamalarında en sık kullanılan spektral aralıktır. Bu spektral aralıkta hemoglobin absorpsiyonu azalmakta, su absorpsiyonu ise görece düşük seviyelerde bulunmaktadır. Kırmızı ışık (630-660 nm) ve yakın kızılötesi ışık (800-850 nm) bu pencerede yaygın olarak kullanılır [13].

İkinci optik pencere (950-1350 nm): Bu bölgede su absorpsiyonu kademeli olarak artmaya başlar, ancak hemoglobin absorpsiyonu minimumdur. Bazı dalga boyları (örneğin 1064 nm) daha derin doku penetrasyonu gerektiren uygulamalarda tercih edilir [14].

Üçüncü optik pencere (1600-1870 nm): Su absorpsiyonunun belirgin biçimde arttığı bu bölge, PBM uygulamalarında sınırlı kullanım alanına sahiptir. Bu bölge daha çok görüntüleme ve deneysel optik çalışmalar bağlamında ele alınmaktadır [15].

Doku optik katsayıları, absorpsiyon katsayısı (μ_a), saçılma katsayısı (μ_s) ve anizotropi faktörü (g) olarak ifade edilir. Bu parametreler, ışık–doku etkileşiminin modellenmesinde ve PBM dozimetri planlamasında temel girdiler olarak kabul edilmektedir [16]. Biyolojik dokularda optik pencereler ve farklı dalga boylarında ışığın ne kadar derine ulaşabileceği Şekil 3’de görülmektedir. Gösterilen absorpsiyon eğrileri ve penetrasyon derinlikleri şematik olup, dalga boyuna bağlı genel eğilimleri yansıtmaktadır. Gerçek penetrasyon derinliği ve hedef dokuda oluşan in situ fluence; doku tipi, optik özellikler (absorpsiyon ve saçılma katsayıları), uygulama geometrisi ve dozimetri parametrelerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.



Şekil 3. Biyolojik dokularda optik pencereler ve dalga boyuna bağlı göreceli penetrasyon derinliği

1.3. Fototerapi, Fotodinamik Terapi (PDT) ve PBM

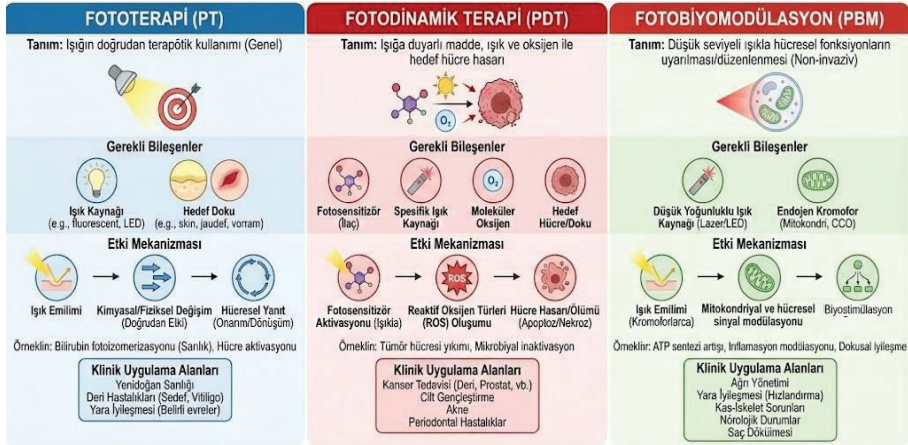
Fototerapi, geniş anlamda terapötik amaçlarla ışık kullanımını tanımlayan bir üst kavramdır ve bu kapsamda ultraviyole (UV) fototerapi gibi biyolojik sistemlerde sitotoksik veya proliferatif etkiler oluşturabilen uygulamalar yer alır.

Fotodinamik terapi (PDT), fotosensitif bir maddenin (fotosensitizer) hedef dokuya uygulanması ve belirli dalga boyunda ışık aktivasyonu ile reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesi yoluyla sitotoksik etki sağlayan bir tedavi yöntemidir. PDT’nin etki mekanizması, fotokimyasal reaksiyonlar sonucu serbest radikal oluşumu ve hücresel nekroz/apoptoza dayanır. PDT başta onkoloji ve antimikrobiyal tedaviler olmak üzere bir çok alanda kullanılır [17].

PBM, aksine, düşük ışık dozlarında non-sitotoksik, biyostimülatif etkiler yaratmayı amaçlar. PBM’de dışsal fotosensitizer kullanılmaz; bunun yerine, endojen kromoforlar (özellikle CCO) ışık enerjisini absorbe

eder ve mitokondriyal fonksiyonu modüle eder. PBM'nin terapötik etkisi, hücrel sinyal yollarının aktivasyonu, ATP üretiminin artırılması, redoks dengesinin düzenlenmesi ve inflamasyonun modülasyonu gibi mekanizmalar üzerinden gerçekleşir [18]. PBM'nin temel hedefi hücrel fonksiyonların modülasyonu olup, bu etki fotokimyasal ve fotobiyolojik süreçlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu üç modalite arasındaki temel fark, kullanılan ışık dozu, hedeflenen biyolojik mekanizma ve ortaya çıkan hücrel yanıtın niteliği ile ilişkilidir. PDT sitotoksik etki ararken, PBM hücrel fonksiyonları modüle eder.

Şekil 4'de görüldüğü gibi, UV fototerapi, PDT ve PBM; farklı dalga boyları ve mekanizmalarla etki eder. UV fototerapi, ultraviyole ışık ile deri hastalıklarını tedavi ederken; PDT, fotosensitizer + ışık kombinasyonu ile ROS üreterek sitotoksik ve hücre öldürücü etki sağlar. PBM ise düşük doz kırmızı/infrared ışıkla hücre işlevlerini iyileştirir, mitokondriyi uyarır ve doku onarımını destekler.



Şekil 4. Fototerapi, Fotodinamik Terapi (PDT) ve PBM etki mekanizmaları

2. Fiziksel Parametreler ve Dozimetri

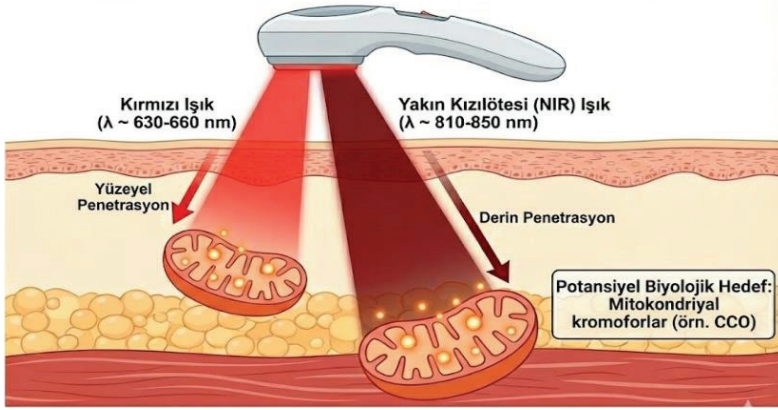
2.1. Dalga Boyu (λ) Seçimi: Biyolojik Hedef ve Penetrasyon Derinliği

Dalga boyu (λ), PBM uygulamalarında biyolojik etkinliği belirleyen en kritik fiziksel parametrelerden biridir. Uygulanan ışığın dalga boyu, hem hedef dokuda absorbe edilebilen endojen kromoforları hem de ışığın doku içerisindeki yayılım ve penetrasyon özelliklerini doğrudan etkiler. Kırmızı ışık (630-680 nm), özellikle yüzeysel dokularda (deri, mukoza) yüksek absorpsiyon gösterir ve endojen kromoforlar tarafından absorbe edilebilir. Bu dalga boyu aralığında ışığın doku içerisindeki etkisi çoğunlukla yüzeysel tabakalarla sınırlıdır ve dermatolojik uygulamalar, yara iyileşmesi ve oral mukozit tedavisinde tercih edilir [19, 20].

Yakın kızılötesi ışık (800-850 nm ve 904-1064 nm), hemoglobin ve melanin tarafından daha az absorbe edildiğinden görece daha derin doku tabakalarına ulaşma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, kas-iskelet sistemi ağrıları, eklem hastalıkları ve transkraniyal PBM (tPBM) gibi derin doku uygulamalarında tercih edilir. Sitokrom c oksidazın kırmızı ve yakın kızılötesi spektrumunda potansiyel bir hedef kromofor olduğu bildirilmiştir ve bu dalga boyu nörolojik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır [14].

Klinik bağlamda dalga boyu seçimi, hedeflenen doku derinliği ile biyolojik hedef arasında bir denge kurulmasını gerektirir. Yüzeysel dokular (örneğin deri, oral mukoza) için kırmızı ışık dalga boyları yeterli biyolojik etki sağlayabilirken, kas, eklem veya santral sinir sistemi gibi daha derin dokuların hedeflendiği uygulamalarda NIR dalga boyları tercih edilmektedir. Bununla birlikte, dalga boyunun tek başına klinik etkinliği belirlemediği; güç yoğunluğu, uygulama süresi ve toplam enerji gibi dozimetri parametreleriyle birlikte değerlendirilmesi gerektiği açıktır.

Şekil 5, Fotobiyomodülasyonda dalga boyuna bağlı ışık–doku etkileşiminin göstermektedir. Gösterilen penetrasyon derinlikleri göreceli olup, gerçek doku içi ışık dağılımı ve biyolojik etkinlik; doku tipi, optik özellikler ve uygulanan dozimetri parametrelerine bağlı olarak değişkenlik gösterir.



Şekil 5. Dalga boyu ile ışığın dokuya penetrasyon derinliği arasındaki ilişki

2.2. Güç (P), Güç Yoğunluğu (İrradians), Enerji Yoğunluğu (Fluence)

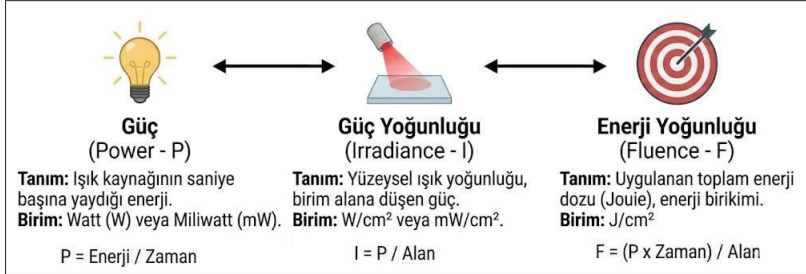
Güç (P), ışık kaynağının saniye başına yaydığı enerji miktarı olup watt (W) veya miliwatt (mW) cinsinden ifade edilir. Güç, cihazın teknik özelliklerini tanımlar ancak tek başına terapötik etkiyi tahmin etmek için yeterli değildir [21].

Güç yoğunluğu (irradiance veya power density), birim alana düşen güç miktarıdır ve mW/cm^2 veya W/cm^2 olarak ifade edilir. Güç yoğunluğu, tedavi bölgesine uygulanan ışık yoğunluğunu belirler ve bifazik doz-yanıt ilişkisinde önemli bir rol oynar. PBM uygulamalarında kullanılan güç yoğunluğu aralıkları, klinik hedefe ve uygulama protokolüne bağlı olarak oldukça değişkenlik gösterir. Yüksek güç yoğunlukları, termal etkilere neden olabilir ve terapötik pencereyi daraltabilir.

Enerji yoğunluğu (fluence veya radiant exposure), birim alana uygulanan toplam enerji miktarı olup joule/cm^2 (J/cm^2) cinsinden ölçülür ve şu formülle hesaplanır:

$$\text{Fluence (J/cm}^2\text{)} = (\text{Güç (mW)} \times \text{Süre (s)}) / \text{Alan (cm}^2\text{)}$$

Klinik çalışmalarda, raporlanan fluence değerlerinin geniş bir aralıkta değiştiği ve klinik bağlama bağlı olduğu görülmektedir. Dokuya özgü metabolik özelliklerin ve hücrel kompozisyonun doz yanıtını etkileyebileceği bildirilmektedir [21]. Şekil 6 fotobiyomodülasyonda doz, güç yoğunluğu ve sürenin olası ilişkisini özetlemektedir.



Şekil 6. Güç (P), Güç Yoğunluğu (İrradians) ve Enerji Yoğunluğu (Fluence) ilişkisi

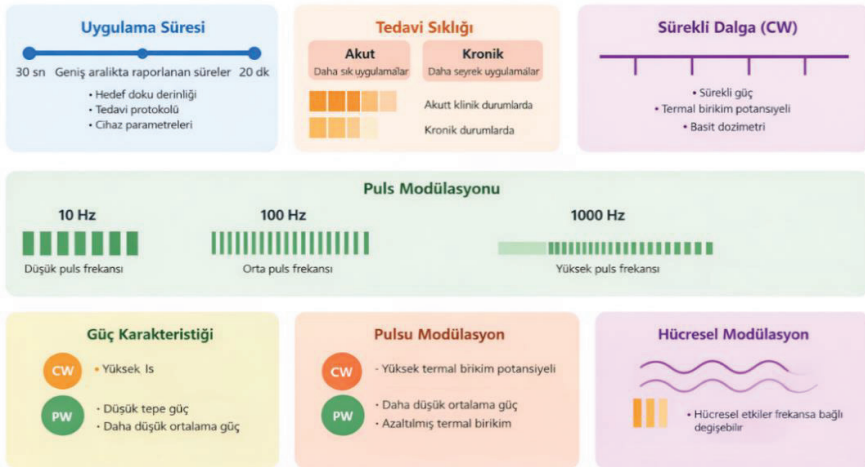
2.3. Süre, Frekans ve Puls Modülasyonu Parametreleri

Uygulama süresi, toplam enerji yoğunluğunun hesaplanmasında kritik bir faktördür. PBM Uygulamaları geniş bir zaman aralığında raporlanmaktadır ve hedef dokuya, klinik endikasyona ve cihaz parametrelerine bağlıdır [21].

Tedavi sıklığı ve seanslar arasındaki zaman aralığı, PBM'nin klinik uygulanmasında önemli parametrelerdir. Tedavi frekansı, klinik durumun niteliğine ve süresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Akut klinik durumlarda daha sık uygulamaların raporlandığı çalışmalar bulunmaktadır, kronik durumlarda ise daha uzun aralıklarla uygulanan protokollerin değerlendirildiği bildirilmektedir [22].

Puls modülasyonu, sürekli dalga (continuous wave, CW) yerine belirli frekanslarda (örneğin 10 Hz, 100 Hz, 1000 Hz) kesilmiş ışık uygulamasıdır. Pulsu mod, ortalama güç yoğunluğunu düşürürken pik güç yoğunluğunu yüksek tutarak termal birikmeden kaçınmayı sağlar. Puls modülasyonunun hücresel membran potansiyeli ve kalsiyum sinyal yollarını modüle ettiği öne sürülmektedir. sürülmekle birlikte, bu mekanizmalar hâlen araştırma konusudur [23, 24].

Fotobiyomodülasyon uygulamasında, ışık parametrelerinin hücresel yanıtlar üzerinde düzenleyici etkiler oluşturabildiği bildirilmektedir. Şekil 7’de görüldüğü gibi, ışık parametreleri (dalga boyu, süre, modülasyon) terapötik etkinliği belirler. Uygun doz ve modülasyon parametrelerinin seçimi, hedef dokuda biyolojik yanıtın yönünü ve büyüklüğünü etkileyebilir.



Şekil 7. Süre, Frekans ve Puls Modülasyonu Parametreleri

Şekil 7 de fotobiyomodülasyonda uygulama süresi, tedavi sıklığı ve puls modülasyonuna ilişkin temel kavramların gösterilmektedir. Gösterilen süreler, frekanslar ve biyolojik etkiler temsili olup, klinik uygulamalar ve biyolojik yanıtlar hedef doku, fizyolojik durum ve dozimetri parametrelerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Puls modülasyonuna ilişkin hücresel mekanizmalar hâlen araştırılmaktadır.

2.4. Sürekli Dalga (CW) ve Atımlı (Pulsed) Mod Karşılaştırması

Sürekli dalga (CW) modu, ışık kaynağının kesintisiz olarak sabit güçte yayıldığı durumdur. CW modunda, dokular sürekli olarak foton enerjisine maruz kalır ve uygun güç aralıklarında hücresel yanıtlar indüklenebilir. Ancak, yüksek güçlerde termal birikim riski söz konusudur [25, 26].

Atımlı (pulsed) mod, belirli duty cycle (görev döngüsü) oranlarında ışığın açılıp kapandığı moddur. Örneğin, %50 duty cycle'da ışık 1 ms açık, 1 ms kapalı kalır ve ortalama güç CW modunun yarısına düşer. Atımlı modun, ortalama güç yoğunluğunu düşürerek termal birikimi sınırlayabildiği ve bazı deneysel modellerde hücresel sinyal yollarını etkileyebildiği bildirilmektedir [23].

Literatürde, CW ve pulslu modun karşılaştırıldığı çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermektedir. Bazı çalışmalar pulslu modun üstünlüğünü bildirirken, diğerleri CW modunun eşit veya daha iyi sonuçlar verdiğini raporlamaktadır. Bu farklılıklar, kullanılan frekans, duty cycle, hücre tipi ve ölçülen biyolojik parametrelerdeki değişkenlikten kaynaklanmaktadır [27].

2.5. Dozimetri Hesaplamaları ve Klinik Eşdeğerlik

Dozimetri, PBM'nin klinik etkinliğini belirleyen en karmaşık ve tartışmalı alanlardan biridir. Temel dozimetri formülleri şunlardır [28]:

- Güç yoğunluğu (mW/cm^2) = Güç (mW) / Işın alanı (cm^2)
- Enerji (J) = Güç (W) × Süre (s)
- Enerji yoğunluğu (J/cm^2) = Enerji (J) / Işın alanı (cm^2)

Klinik eşdeğerlik sağlamak için, farklı cihazlar arasında aynı biyolojik etkiyi elde etmek üzere isoeffektif doz kavramı kullanılır. Ancak, hedef dokunun derinliği, optik özellikleri (μa , μs), geometrik faktörler ve uygulama tekniği (temaslı/temassız), klinik etkinliği değiştirebilir. Bu nedenle, yüzeyde hesaplanan enerji yoğunluğu yerine hedef dokudaki in situ fluence (yerinde enerji yoğunluğu) dikkate alınmalıdır [29].

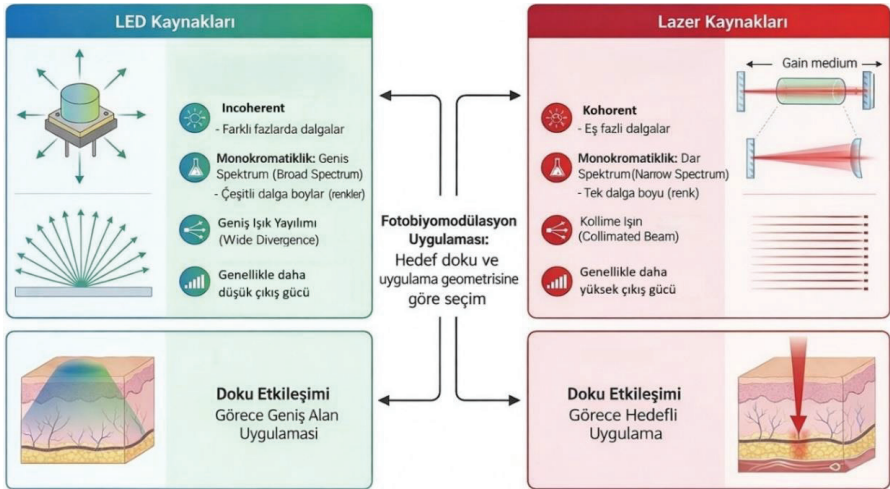
Monte Carlo simülasyonları, optik difüzyon denklemleri ve doğrulama deneyleri, PBM dozimetrisinin optimize edilmesinde kullanılan ileri tekniklerdir.

2.6. LED ve Lazer Kaynaklarının Fiziksel Farkları

Lazer ışığı, yüksek derecede koherent (fazda), monokromatik (tek dalga boyulu), kollimate (paralel ışınlu) ve yüksek ışık yoğunluğuna sahiptir. Bu özellikler, lazer ışığının dar bir bölgeye odaklanmasını ve yüksek uzaysal kontrolle uygulanmasına olanak tanır [30]. LED ışığı, ise incoherent (faz dışı), geniş spektrumlu (genellikle $\pm 10\text{-}20$ nm bant genişliği), divergent (yayılan ışın geometrisi) ve daha düşük ışık

yoğunluğuna sahiptir. LED'ler, geniş bir alana daha homojen ışık dağılımı sağlar ve genellikle daha uygun maliyetlidir [30].

Klinik etkinlik açısından, çok sayıda çalışma LED ve lazer kaynaklarının uygun dalga boyu ve dozimetri koşulları sağlandığında benzer terapötik sonuçlar verdiğini göstermiştir. Koherensin PBM'deki rolü tartışmalıdır; bazı araştırmacılar koherensin ışığın doku içerisindeki uzaysal dağılımını etkileyebileceğini savunurken, diğerleri koherens kaybolduğunda bile terapötik etkinin korunduğunu göstermiştir. Günümüzde, World Association for Laser Therapy (WALT) ve diğer organizasyonlar, hem lazer hem de LED'lerin PBM'de kullanılabileceğini kabul etmektedir [31, 32]. Şekil 8, lazer ve LED ışık kaynaklarının fotobiyomodülasyonda kullanımını ve temel farklarını özetler. Lazerler tek dalga boyunda ve koherent ışık yayarken, LED'ler daha geniş spektrumda ve koherent olmayan ışık üretir. Her iki teknoloji de PBM (Fotobiyomodülasyon) uygulamalarında kullanılır. Kaynak seçimi, hedef doku, uygulama alanı ve istenen biyolojik yanıt doğrultusunda yapılmalıdır.



Şekil 8. LED ve lazer kaynaklarının fiziksel farkları

2.7. Optik Kalibrasyon: Güç Ölçer, Fotodetektör ve Güvenlik Testleri

PBM cihazlarının kalibrasyonu, tutarlı ve güvenilir tedavi sonuçları elde etmek için esastır. Güç ölçer (power meter), cihazın çıkış gücünü doğrudan ölçer ve mW veya W cinsinden değer verir. Radyometrik kalibrasyon, cihazın kullanım sıklığına, üretici önerilerine ve klinik gerekliliklere bağlı olarak düzenli aralıklarla yapılmalı ve referans standartlara göre doğrulanmalıdır [33].

Fotodetektörler, ışık yoğunluğunu ve spektral dağılımını ölçer. Kullanılan fotodetektörün tipi, ışık kaynağının geometrisi, yayılım açısı ve ölçüm amacına bağlı olarak seçilmelidir; bu kapsamda izotropik veya yönlü dedektörler farklı uygulamalar için kullanılabilir.

Güvenlik testleri, elektriksel güvenlik, ışık güvenliği ve termal güvenlik kontrollerini içerir. Cihazların elektriksel ve mekanik güvenlik açısından IEC 60601 (medikal cihazlar elektriksel güvenlik standardı) ve optik radyasyon güvenliği açısından IEC 60825 (lazer güvenlik standardı) gibi uluslararası standartlara uygunluğu zorunludur [31]. Buna ek olarak, klinik kullanımda operatör ve hasta güvenliği için ilgili ulusal ve uluslararası kılavuzlara uyum önerilmektedir.

3. Biyofiziksel Etki Eşiği ve Güvenlik

3.1. Termal ve Non-Termal Etki Sınırları

PBM'nin tanımı gereği, terapötik etkiler klinik olarak anlamlı termal hasar oluşturmeyen ışık dozlarında ortaya çıkar. Termal eşik, doku sıcaklığının ölçülebilir düzeyde artış göstermeye başladığı koşulları tanımlamak için kullanılan kavramsal bir sınırdır. Literatürde termal etki oluşumu için bildirilen güç ve enerji yoğunluğu değerleri geniş bir aralıkta değişmekte olup; bu sınırlar doku tipi, uygulama süresi, ışık kaynağı ve soğutma koşullarına bağlıdır [34, 35]

Non-termal etkiler, fotonların moleküler kromoforlar tarafından absorbe edilmesiyle tetiklenen fotokimyasal reaksiyonlara dayanır. Sitokrom c oksidaz başta olmak üzere mitokondriyal kromoforların ışık absorpsiyonunun, elektron transport zinciri aktivitesi ve hücrel metabolizma ile ilişkili süreçleri etkileyebileceği öne sürülmektedir [7].

Ancak, termal etkiler tamamen zararlı değildir; kontrollü hafif ısı artışı (hyperthermia), hücrel stres yanıtlarını aktive edebilir ve heat shock proteinlerinin (HSP) üretimini indükleyebilir. Bu durum, PBM uygulamalarında ışık dozunun yalnızca “termal/non-termal” ayrımıyla değil, biyolojik bağlam dikkate alınarak optimize edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Şekil 9’da görüldüğü gibi, fotobiyomodülasyon (PBM), belirli doz aralıklarında hücrel metabolik ve düzenleyici yanıtlarla ilişkilendirilmektedir. Non-termal dozlarda fotokimyasal etkiler ağır basarken, artan dozlarda termal bileşenin katkısı artabilmektedir. Böylece, PBM uygulaması doz aralığına göre farklı biyolojik yanıtlar oluşturabilir. Kısa süreli, düşük doz uygulamalar hücrel fonksiyonlarda düzenleyici etkilere yol açabilirken, yüksek dozlar termal değişime neden olabilir.



Şekil 9. Termal ve non-termal etki

3.2. Enerji Yoğunluğuna Bağlı Biyolojik Yanıtlar (Bifazik Etki)

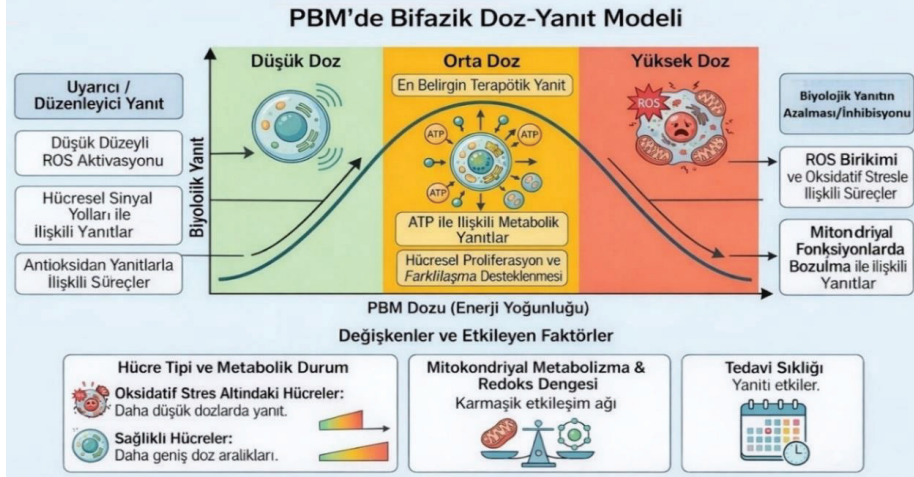
PBM'nin en karakteristik özelliklerinden biri, bifazik doz-yanıt eğrisi göstermesidir. Bu fenomen, biyolojik sistemlerde düşük düzeyli uyaranların farklı, yüksek düzeyli uyaranların ise ters yönde etkiler oluşturabildiğini tanımlayan Arndt-Schulz prensibi ile ilişkilendirilmektedir: düşük dozlar düzenleyici veya uyarıcı biyolojik yanıtlarla ilişkilendirilebilir, orta dozlar en belirgin terapötik yanıtların gözlemlendiği aralıkları temsil edebilir, yüksek dozlar ise biyolojik yanıtın azalması veya inhibisyonu ile ilişkilendirilebilir [36].

Bifazik doz yanıtı, mitokondriyal metabolizma, redoks dengesi ve hücresel sinyal ağlarının karmaşık etkileşimiyle ilişkilendirilmektedir. Düşük dozlarda, düşük düzeyli reaktif oksijen türlerinin (ROS) hücresel sinyal yollarını aktive edebilir ve antioksidan yanıtları güçlendirir. Orta dozlarda, ATP üretimi ve enerji metabolizması ile ilişkili yanıtların arttığı bildirilmiştir ve hücresel proliferasyon ve farklılaşma desteklenir. Ancak, yüksek doz koşullarında ROS birikimi, oksidatif stresle ilişkili süreçleri tetikleyebilir; bu durum mitokondriyal fonksiyonlarda bozulma ve hücresel yanıtın baskılanması ile ilişkilendirilebilir [37, 38].

Bu bifazik yanıt, hücre tipi, metabolik durum ve tedavi sıklığına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Örneğin, oksidatif stres altındaki hücreler daha düşük doz aralıklarında biyolojik yanıt gösterebilirken, sağlıklı hücreler görece daha geniş doz aralıklarına yanıt verebilir.

Şekil 10'da görüldüğü gibi, fotobiyomodülasyonda düşük dozda ışık düzenleyici hücresel yanıtlarla ilişkilendirilmektedir; orta dozda en belirgin terapötik yanıtların raporlandığı doz aralıkları gözlenir; yüksek

dozda ise biyolojik yanıtın azalması veya inhibisyonu ile ilişkilendirilen etkiler ortaya çıkabilir. Bu nedenle doz optimizasyonu, PBM uygulamalarında terapötik yanıtın yönü ve büyüklüğü açısından kritik öneme sahiptir.



Şekil 10. Fotobiyomodülasyonda enerji yoğunluğuna bağlı olarak gözlenen bifazik doz-yanıt modelinin şematik gösterimi.

3.3. Işık Güvenliği Standartları (ANSI, IEC, ICNIRP, ISO)

PBM cihazlarının güvenli kullanımı, uluslararası standartlara uygun olarak gerçekleştirilmelidir. IEC 60825-1 standardı, lazer ürünlerinin sınıflandırılması ve güvenlik gereksinimlerini tanımlar. PBM cihazları kullanılan lazer sınıfına ve çıkış parametrelerine bağlı olarak Sınıf 1, 1M, 2, 3R veya 3B kategorisine girer [39, 40].

ANSI Z136 serisi, Amerika Birleşik Devletleri'nde lazer güvenliği için kullanılan standarttır ve maksimum permissible exposure (MPE) limitlerini belirler. ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection) kılavuzları, göz ve deri için güvenli maruz kalma limitleri sunar.

ISO 10993 serisi, biyoyumluluk testlerini kapsar ve PBM cihazlarının deri temaslı kısımlarının toksikolojik güvenliğini değerlendirir. Ayrıca, ISO 13485, medikal cihazlar için kalite yönetim sistemi standardıdır ve PBM cihazlarının üretim süreçlerinde uygulanır [41, 42].

3.4. Klinik Cihazlarda Hasta ve Operatör Güvenliği

Hasta güvenliği, PBM uygulamalarında önceliklidir. Göz güvenliği, özellikle yüksek yüksek güç yoğunluğuna sahip lazer sistemleri kullanıldığında kritik önem taşır. Hastalar ve operatörler, uygun dalga boyuna özgü koruyucu gözlükler takmalıdır. Fotosensitize edici ilaç kullanımı (tetrasiklin, metotreksat, porfirin türevleri), PBM öncesi dikkatle değerlendirilmesi gereken bir durumdur ve gerekli durumlarda uygulama ertelenmeli veya dozimetri yeniden düzenlenmelidir [43].

Termal hasar riski, özellikle uzun süreli veya yüksek güç yoğunluğunda uygulamalarda artmaktadır. Cilt yanıkları, eritem ve hiperpigmentasyon gibi yan etkiler, yanlış dozimetri veya aşırı maruziyet durumunda gözlemlenebilir [44].

Operatör güvenliği, tekrarlayan maruziyetlerde daha kritiktir ve kümülatif etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Uygun eğitim, kişisel koruyucu ekipman kullanımı ve güvenlik protokollerine uyum, operatör güvenliğini sağlar.

4. Klinik Uygulama Alanları

4.1. Kas-İskelet Sistemi: Ağrı, Kas Spazmı, Tendinit, Fibromiyalji

PBM, kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarında destekleyici ve tamamlayıcı bir terapötik yaklaşım olarak giderek artan kanıtlarla araştırılmaktadır. Kronik ağrı yönetimi, PBM'nin en yaygın endikasyonlarından biridir ve mekanizmalar arasında inflamatuvar sitokin seviyelerinin (TNF- α , IL-6, PGE₂) azaltılması, periferik sinir liflerinin (A δ ve C fibrilleri) uyarılabilirliğinin modülasyonu, mitokondriyal metabolizma ve ATP ile ilişkili süreçlerin düzenlenmesi ve nitrik oksit seviyesinin modülasyonu yer alır [45].

Tendinopati tedavisinde, PBM'nin in vitro ve hayvan modellerinde kollajen sentezini artırdığı, tenositlerin proliferasyonunu desteklediği ve MMP (matrix metalloproteinase) aktivitesini modüle ettiği gösterilmiştir. Klinik düzeyde, bir sistematik meta-analiz, kırmızı ve yakın kızılötesi PBM'nin tendinopati hastalarında ağrı azaltımı ve fonksiyonel iyileşme sağladığını ortaya koymuştur [46].

Fibromiyalji sendromunda, tüm vücut PBM (whole-body PBM) uygulamaları, ağrı skorlarında, yaşam kalitesinde ve psikolojik semptomlarda anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Bir randomize kontrollü çalışmada, PBM uygulaması, fibromiyalji hastalarında ağrı, kinezyofobi

ve öz yeterlilik üzerinde plasebo grubuna göre üstün sonuçlar vermiştir [47].

4.2. Dermatoloji: Yara İyileşmesi, Fotoyaşlanma, Alopesi, Akne

Dermatolojik uygulamalar, PBM'nin en kapsamlı araştırıldığı alanlardan biridir. Yara iyileşmesinde, PBM, miyofibroblast diferansiyasyonunu ve kollajen sentezi ile ilişkili hücresel süreçleri modüle edebilir. Özellikle kırmızı ve yakın kızılötesi dalga boylarında uygulanan PBM'nin, yara iyileşmesiyle ilişkili hücresel yanıtları desteklediği bildirilmektedir. Diyabetik ayak ülserlerinde yapılan klinik çalışmalar, PBM'nin konvansiyonel tedaviye ek olarak uygulandığında yara kapanma oranını önemli ölçüde artırdığını göstermiştir [48, 49].

PBM'nin anti-yaşlanma ve fotoyaşlanma tedavisinde dermal kollajen yoğunluğu dermal kollajen yoğunluğu, elastin organizasyonu ve cilt yüzey özellikleriyle ilişkili parametrelerde iyileşmelerle ilişkilendirildiği raporlanmıştır. OLED bazlı PBM, in vitro ortamda LED'lere göre bazı çalışmalarda daha yüksek kollajen ekspresyonu ile ilişkilendirilmiş olsa da makroskopik cilt yenilenmesi açısından OLED ve LED'ler benzer etkinlik göstermektedir. Lee, Y.I., et al. tarafından yapılan çalışmada UV-hasarlı hayvan cilt modelinde OLED tedavisi sonrasında dermal kollajen fiber yoğunluğu artmış ve cilt kırışıklıkları ile kabarıklık azalmıştır [50].

Alopesi tedavisinde, 650-670 nm kırmızı ışık ve 800-830 nm yakın kızılötesi ışık, kıl folliküllerinin anagen fazı ile ilişkili süreçleri ve folliküler hücre proliferasyonunu modüle edebilir. Ancak, mevcut literatürde protokol heterojenliği nedeniyle optimal dozimetri belirsizliğini korumaktadır [51].

4.3. Diş Hekimliği: Oral Mukozit, Alveolit, İmplant Çevresi İyileşme

Diş hekimliğinde PBM, oral mukozit önleme ve tedavisinde kanıta dayalı destekleyici yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Kemoterapi ve radyoterapi kaynaklı oral mukozit, kanser hastalarının yaşam kalitesini ciddi şekilde etkiler ve tedavi kesintilerine neden olabilir. Sistematik incelemeler ve meta-analizler, profilaktik PBM'nin oral mukozit insidansını ve şiddetini azalttığına dair güçlü kanıtlar sunduğunu bildirmektedir [52].

Pediyatrik hematolojik kanser hastalarında yapılan randomize klinik çalışmalarda, PBM'nin metotreksat kaynaklı oral mukozit insidansını belirgin şekilde azalttığı raporlanmıştır. Ayrıca, PBM uygulaması ağrı skorlarını azaltır ve hastane yatış sürelerini kısaltır [53].

Post-ekstraksiyon alveolit tedavisinde, PBM ağrı algısı, enflamatuvar yanıtlar ve doku iyileşmesiyle ilişkili süreçleri modüle edebilir. Dental implant çevresi iyileşmede, PBM osteoblast aktivitesi ve osseointegrasyonla ilişkili biyolojik süreçlerle ilişkilendirilmiştir [54].

4.4. Nörolojik Uygulamalar: Transkraniyal PBM (tPBM), Alzheimer, İnme

Transkraniyal fotobiyomodülasyon (tPBM), yakın kızılötesi ışığın kafa derisine non-invaziv olarak uygulanması ile beyin dokusunun biyolojik yanıtlarını etkilemeyi amaçlayan y hedefleyen yenilikçi bir nöromodülasyon tekniğidir. tPBM, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, travmatik beyin hasarı, inme ve depresyon gibi nörolojik ve psikiyatrik durumlarda ön klinik ve erken klinik çalışmalarda araştırılmakta ve potansiyel terapötik etkilerle ilişkilendirilmektedir [55].

Alzheimer hastalığında, tPBM'nin mitokondriyal fonksiyon, nöronal enerji metabolizması, beta-amiloid metabolizması ve bilişsel işlevlerle ilişkili süreçleri etkileyebileceği öne sürülmektedir. Bir pilot çalışmada, 1267 nm dalga boyu ile tPBM, Alzheimer modelindeki farelerde beta-amiloid plak yükünü azaltmış ve kognitif fonksiyonları iyileştirmiştir. Bir başka çalışmada, tPBM'nin hafif kognitif bozuklukta yürütücü işlevleri ve mitokondriyal fonksiyonu iyileştirdiği bildirilmiştir [55, 56].

İnme rehabilitasyonunda, akut ve kronik fazda uygulanan tPBM, nöronal apoptoz, nöroinflamasyon, serebral kan akışı ve nöroplastisite ile ilişkili biyolojik süreçleri modüle edebilir. Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalar tPBM'nin nörojenez ve nöral plastisite ile ilişkili süreçlerle birlikte motor fonksiyonlarda iyileşmelerle ilişkili olabileceğini; ancak infarkt alanı hacminde değişiklik meydana getirmediğini göstermiştir [57].

4.5. Onkoloji Destek: Kemoterapiye Bağlı Mukozit, Alopesi, Yorgunluk

Onkolojide PBM, kanser tedavisinin yan etkilerinin yönetiminde destekleyici bir rol oynar. Kemoterapi kaynaklı oral mukozit, onkoloji hastalarının %20-40'ında görülür ve ağrı, beslenme güçlüğü ve enfeksiyon riskini artırır. Profilaktik PBM protokolleri (kırmızı dalga boyları ve düşük-orta doz aralıklarında), mukozit insidansını anlamlı derecede azaltılabileceğine dair klinik kanıtlar sunmaktadır [58].

Kemoterapi kaynaklı alopeside, PBM'nin kıl follikülü biyolojisi ve saç büyümesiyle ilişkili süreçler üzerindeki etkileri deneysel ve sınırlı klinik düzeyde araştırılmaktadır, ancak koruyucu etkinliğe ilişkin bulgular

ise henüz sınırlı ve heterojendir. Kanserle ilişkili yorgunluk ise, PBM uygulamalarıyla ilişkili iyileşmelerin raporlandığı bir semptom alanıdır; mitokondriyal fonksiyon ve enflamatuvar süreçlerle ilişkili mekanizmalar, yorgunluğun patofizyolojik mekanizmalarını hedefler [59].

PBM'nin tümör hücreleri üzerindeki etkisi uzun süredir tartışılmakta olup, güvenlik açısından dikkatle değerlendirilmektedir. Sistemik incelemeler, PBM'nin onkoloji hastalarında destekleyici tedavi bağlamında güvenli olduğunu ve tümör büyümesini veya metastazı teşvik etmediğini göstermektedir. Bazı deneysel çalışmalar PBM'nin immün yanıtlarla ilişkili süreçleri etkileyebileceğini öne sürmekle birlikte, bu bulguların klinik karşılığı henüz net değildir.

4.6. Kardiyovasküler Sistem: Endotel Disfonksiyonu ve Mikrosirkülasyon

PBM, kardiyovasküler sistemde endotel fonksiyonunu ve mikrosirkülasyonla ilişkili süreçleri modüle edebilme potansiyeline sahiptir. Nitrik oksit (NO) salınımı, PBM'nin vasküler etkilerinin temel mekanizmalarından biridir. Kırmızı ve yakın kızılötesi dalga boylarında uygulanan ışık, mitokondriyal sitokrom c oksidaz (CCO) enziminin heme a₃ bölgesinde bağlı bulunan NO'nun serbestleşmesiyle ilişkilendirilmektedir (fotoliz). Bu mekanizma, CCO'nun nitrit redüktaz aktivitesiyle ilişkili ek NO üretim süreçlerini etkileyebilir. Serbest bırakılan NO, endotel hücrelerinden vasküler düz kaslara difüz olarak cGMP yolağını uyarır ve vazodilatasyonla ilişkili yanıtlar oluşturabilir; bu durum doku perfüzyonunda artışla ilişkilendirilmektedir [60].

Periferik vasküler hastalıklarda, PBM'nin doku oksijenasyonu ve iskemi ağrı ile ilişkili parametreleri olumlu yönde etkileyebildiği raporlanmıştır. Diyabetik hastalarda, PBM'nin mikrovasküler fonksiyonu iyileştirdiği ve diyabetik nöropati semptomlarını hafiflettiği raporlanmıştır [61].

4.7. Oftalmoloji: Retina ve Optik Sinir Nöroproteksiyonu

Oftalmolojik uygulamalarda, retinal fotoreseptörler ve retinal ganglion hücreleri ile ilişkili nöroprotektif süreçler bağlamında araştırılmaktadır. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD) tedavisinde, düşük irradianslı PBM uygulamalarının (örneğin 670 nm) fotoreseptör fonksiyonu ve görsel performansla ilişkili bazı parametreleri olumlu yönde etkileyebileceği bildirilmiştir. Bir klinik çalışmada, düşük akı PBM cihazları, şiddetli non-neovasküler AMD hastalarında mikroperimetre duyarlılığında ve merkezi görme fonksiyonunda anlamlı iyileşmeler sağlamıştır [62].

Glokom ve optik nöropatilerde, PBM mitokondriyal fonksiyon ve retinal ganglion hücrelerinin hayatta kalmasıyla ilişkili biyolojik süreçleri etkileyebileceği öne sürülmektedir. Preklinik çalışmalar, PBM'nin optik sinir hasarı ve retinal inflamasyonla ilişkili süreçleri modüle edebildiğini göstermiştir [63].

5. Klinik Perspektif

5.1. PBM'in Klinik Etkinliğinin Doğru Dozimetriye Bağımlılığı

PBM'nin klinik etkinliği, doğru ve tutarlı dozimetrisinin sağlanmasına kritik derecede bağlıdır. Literatürdeki çelişkili sonuçların önemli bir kısmı, dozimetri parametrelerinin yetersiz raporlanması veya standardizasyon eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Hedef dokudaki in situ fluence, doku yüzeyindeki fluence'ten önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Doku absorpsiyonu, saçılması ve geometrik faktörler, efektif dozun hesaplanmasında mutlaka dikkate alınmalıdır. Monte Carlo simülasyonları ve optik fantom modelleri, doku içi ışık dağılımını tahmin etmek için kullanılabilir [64].

5.2. Klinik Protokollerin Optimizasyonu

Klinik protokollerin optimizasyonu, kanıta dayalı ve konsensüs temelli kılavuzlara dayandırılmalıdır. World Association for Laser Therapy (WALT) ve International Association for Photobiomodulation (IAPBM) gibi organizasyonlar, PBM uygulamaları için konsensüs kılavuzları yayınlamaktadır. Bu kılavuzlar, belirli endikasyonlar için önerilen dalga boyu, enerji yoğunluğu, güç yoğunluğu ve tedavi frekansını belirler [31].

Kişiselleştirilmiş PBM protokolleri, hastanın deri tipi, pigmentasyon, doku kalınlığı, metabolik durum ve eş tanılar göz önünde bulundurularak geliştirilmelidir. Örneğin, melanin absorpsiyonunun yüksek olduğu bireylerde ışık penetrasyonu değişebileceğinden, dozimetri parametrelerinin dikkatle ayarlanması gerekebilir [28].

5.3. PBM'in Translasyonel Tıptaki Yeri

PBM, translasyonel tıp paradigmasının önemli bir bileşenidir çünkü preklinik bulgular ile klinik uygulamalar arasında köprü kurma potansiyeline sahiptir. Hücre kültürü çalışmaları, PBM'nin moleküler mekanizmalarını aydınlatırken, hayvan modelleri klinik etkinliğin öncü göstergelerini sağlar. Ancak, in vitro ve in vivo bulgular, insan fizyolojisine doğrudan extrapolasyon için her zaman yeterli olmayabilir. Randomize kontrollü klinik çalışmalar (RCT), PBM'nin etkinliğini ve

güvenliğini doğrulamak oldukça önemlidir. Faz I/II çalışmaları doz-yanıt ilişkilerini belirlerken, Faz III çalışmaları geniş hasta popülasyonlarında etkinliği test eder [31].

5.4. Kombine Terapiler: PBM + Kemoterapi / PBM + İmmünoterapi

Kombinasyon tedavileri, PBM'nin terapötik potansiyelini artırmak için araştırılan stratejilerdir. PBM + kemoterapi kombinasyonu, kemoterapiye bağlı yan etkilerin modülasyonu ve normal dokuların korunmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. In vitro çalışmalar, düşük doz PBM'nin bazı kemoterapi ajanlarının (cisplatin, 5-FU) etkinliğini artırdığını göstermiştir. Ancak, PBM'nin tümör hücreleri üzerindeki etkisi hücre tipine ve dozimetrik parametrelere bağlı olarak değişkenlik gösterir [65]. Fototerapi (Fotothermal Terapi/Photodynamic Terapi) ve immün kontrol noktası inhibitörleri (immune checkpoint blockade, ICB) kombinasyonları, immünojen hücre ölümü ile ilişkili antitümör immün yanıtları güçlendirebildiği bildirilmektedir. Fotobiyomodülasyonun ise düşük enerji yoğunluklarında mitokondriyal metabolizma ve immün hücre fonksiyonlarıyla ilişkili süreçleri etkileyebileceği; bu etkilerin antitümör immün yanıtlar üzerindeki klinik karşılığının henüz net değildir [66, 67].

5.5. Yapay Zekâ Destekli Doz Planlama ve Işık Dağılım Simülasyonları

Yapay zekâ (YZ) ve makine öğrenmesi algoritmaları, PBM dozimetrisinin optimize edilmesinde potansiyel olarak önemli katkılar sunabilir. YZ tabanlı modeller, hastanın anatomik özelliklerini, doku optik parametrelerini ve klinik hedefleri entegre ederek kişiselleştirilmiş doz önerileri sunabilir. Derin öğrenme (deep learning) algoritmaları, geniş klinik veri setlerinden öğrenerek optimal tedavi protokollerini tahmin edebilir.

Işık dağılım simülasyonları, Monte Carlo, finite element analysis (FEA) ve ray tracing teknikleri kullanılarak gerçekleştirilir. Bu simülasyonlar, hedef dokudaki ışık yoğunluğu dağılımını, absorpsiyon ve saçılma etkilerini modelleyerek tedavi etkinliğini önceden tahmin eder. Gelecekte, gerçek zamanlı simülasyon sistemleri klinik uygulamalara entegre edilerek dinamik doz ayarlamaları yapılabilir [68].

5.6. Klinik Uygulamada Standardizasyon ve Kişiselleştirilmiş PBM Protokolleri

Standardizasyon ve kişiselleştirme arasındaki denge, PBM'nin geleceği için kritik bir konudur. Standardizasyon, tedavi tutarlılığını,

çoğaltılabilirliği ve klinikler arası karşılaştırılabilirliği sağlarken, kişiselleştirme bireysel hasta ihtiyaçlarına en iyi yanıtı verir. Raporlama standartları, PBM çalışmalarında şu bilgilerin eksiksiz verilmesini önerir: dalga boyu, güç, güç yoğunluğu, enerji yoğunluğu, spot boyutu, uygulama süresi, tekrar frekansı, toplam seans sayısı, hedef dokunun lokalizasyonu ve optik özellikleri. WALT'ın yayınladığı dozimetri kılavuzları, bu konuda rehberlik sağlamaktadır. Farmakogenomik yaklaşımlar, gelecekte PBM tedavilerine de uygulanabilir; genetik varyasyonlar, bireylerin ışık yanıtını etkileyebilir ve tedavi protokollerinin optimize edilmesinde rol oynayabilir.

KAYNAKLAR

1. Hamblin, M.R., *Photobiomodulation or low-level laser therapy*. Journal of biophotonics, 2016. **9**(11-12): p. 1122.
2. Anders, J.J., R.J. Lanza fame, and P.R. Arany, *Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy*. Photomedicine and laser surgery, 2015. **33**(4): p. 183.
3. Avci, P., et al., *Low-level laser (light) therapy (LLLT) for treatment of hair loss*. Lasers in surgery and medicine, 2014. **46**(2): p. 144-151.
4. Dompe, C., et al., *Photobiomodulation—underlying mechanism and clinical applications*. Journal of clinical medicine, 2020. **9**(6): p. 1724.
5. Ansari, M.A. and E. Mohajerani, *Mechanisms of laser-tissue interaction: I. optical properties of tissue*. 2011.
6. Niemz, M.H., *Laser-tissue interactions*. Vol. 322. 2007: Springer.
7. De Freitas, L.F. and M.R. Hamblin, *Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy*. IEEE Journal of selected topics in quantum electronics, 2016. **22**(3): p. 348-364.
8. Oshina, I. and J. Spigulis, *Beer–Lambert law for optical tissue diagnostics: current state of the art and the main limitations*. Journal of biomedical optics, 2021. **26**(10): p. 100901-100901.
9. Jacques, S.L., *Optical properties of biological tissues: a review*. Physics in Medicine & Biology, 2013. **58**(11): p. R37.
10. Finlayson, L., et al., *Depth penetration of light into skin as a function of wavelength from 200 to 1000 nm*. Photochemistry and Photobiology, 2022. **98**(4): p. 974-981.
11. Anderson, R.R. and J.A. Parrish, *The optics of human skin*. Journal of investigative dermatology, 1981. **77**(1): p. 13-19.
12. Herrera, M.A., et al., *Red-light photons on skin cells and the mechanism of photobiomodulation*. Frontiers in Photonics, 2024. **5**: p. 1460722.
13. Yan, B., et al., *Unlocking the potential of photobiomodulation therapy for brain neurovascular coupling: The biological effects and medical applications*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2025. **45**(5): p. 800-830.
14. Penberthy, W.T. and C.E. Vorwaller, *Utilization of the 1064 nm wavelength in photobiomodulation: A systematic review and meta-analysis*. Journal of Lasers in Medical Sciences, 2021. **12**: p. e86.
15. Shi, L., et al., *Transmission in near-infrared optical windows for deep brain imaging*. 2016. **9**(1-2): p. 38-43.
16. Dimofte, A., J.C. Finlay, and T.C. Zhu, *A method for determination of the absorption and scattering properties*

- interstitially in turbid media*. Physics in Medicine & Biology, 2005. **50**(10): p. 2291.
17. Agostinis, P., et al., *Photodynamic therapy of cancer: an update*. CA: a cancer journal for clinicians, 2011. **61**(4): p. 250-281.
 18. Khamees, E.J., N.N. Jawad, and H.M. Azeez, *The use of lasers (ablative laser, non-ablative laser, fractional laser, photobiomodulation (PBM)) in skin regeneration*. International journal of biological, physical and chemical. Dent Stud, 2022. **4**(1): p. 7-13.
 19. Lenz, P., *Determination of the optical penetration depth in tumours from biopsy samples*. Physics in Medicine & Biology, 1992. **37**(2): p. 311.
 20. Yadav, A. and A. Gupta, *Noninvasive red and near-infrared wavelength-induced photobiomodulation: promoting impaired cutaneous wound healing*. Photodermatology, photoimmunology & photomedicine, 2017. **33**(1): p. 4-13.
 21. Zein, R., W. Selting, and M.R. Hamblin, *Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity*. Journal of biomedical optics, 2018. **23**(12): p. 120901-120901.
 22. González-Muñoz, A., et al. *Efficacy of photobiomodulation therapy in the treatment of pain and inflammation: a literature review*. in *Healthcare*. 2023. MDPI.
 23. Keshri, G.K., et al., *Photobiomodulation with pulsed and continuous wave near-infrared laser (810 nm, Al-Ga-As) augments dermal wound healing in immunosuppressed rats*. PloS one, 2016. **11**(11): p. e0166705.
 24. Kim, H.B., et al., *Pulse frequency dependency of photobiomodulation on the bioenergetic functions of human dental pulp stem cells*. Scientific reports, 2017. **7**(1): p. 15927.
 25. Abuelmakarem, H.S., et al. *Preventing Neuron Atrophy using Brain Photobiomodulation Therapy at 810 nm: Prototype and Laser Fluence Rate Simulation*. in *2024 12th International Japan-Africa Conference on Electronics, Communications, and Computations (JAC-ECC)*. 2024. IEEE.
 26. Amaroli, A., et al., *Photobiomodulation and oxidative stress: 980 nm diode laser light regulates mitochondrial activity and reactive oxygen species production*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021. **2021**(1): p. 6626286.
 27. Hashmi, J.T., et al., *Effect of pulsing in low-level light therapy*. Lasers in surgery and medicine, 2010. **42**(6): p. 450-466.
 28. Van Lankveld, H., et al., *Simulation-based dosimetry of transcranial and intranasal photobiomodulation of the human*

- brain: the roles of wavelength, power density, and skin tone. Biomedical Optics Express*, 2025. **16**(8): p. 3295-3314.
29. Lanzafame, R., *Light dosing and tissue penetration: it is complicated*. 2020, Mary Ann Liebert, Inc., publishers 140 Huguenot Street, 3rd Floor New p. 393-394.
30. da Cunha Sales, M., et al., *Low-power infrared laser on survival, proliferation, and reactive oxygen species levels in Escherichia coli cultures*. *Laser Physics*, 2024. **34**(4): p. 045603.
31. Robijns, J., et al., *Photobiomodulation therapy in management of cancer therapy-induced side effects: WALT position paper 2022*. *Frontiers in oncology*, 2022. **12**: p. 927685.
32. Hamblin, M.R., *Transcranial photobiomodulation for the brain: a wide range of clinical applications*. *Neural regeneration research*, 2024. **19**(3): p. 483-484.
33. Hadis, M.A., et al., *The dark art of light measurement: accurate radiometry for low-level light therapy*. *Lasers in Medical Science*, 2016. **31**(4): p. 789-809.
34. Whalen, A.J. and S.I. Fried, *Thermal safety considerations for implantable micro-coil design*. *Journal of neural engineering*, 2023. **20**(4): p. 046017.
35. Guillen, A.R., et al., *High-resolution computational modeling of Transcranial Photobiomodulation: Light propagation and thermal effects*. *medRxiv*, 2025: p. 2025.01. 18.25320758.
36. Nie, F., et al., *Biphasic dose response in the anti-inflammation experiment of PBM*. *Lasers in medical science*, 2023. **38**(1): p. 66.
37. Yu, T., et al., *Mitochondrial fission as a therapeutic target for metabolic diseases: insights into antioxidant strategies*. *Antioxidants*, 2023. **12**(6): p. 1163.
38. Calabrese, E.J., *Biphasic dose responses in biology, toxicology and medicine: accounting for their generalizability and quantitative features*. *Environmental pollution*, 2013. **182**: p. 452-460.
39. Ao, J., et al., *Safety profile of slit-lamp-delivered retinal laser photobiomodulation*. *Translational Vision Science & Technology*, 2020. **9**(4): p. 22-22.
40. Cronshaw, M., et al., *Photobiomodulation LED devices for home use: design, function and potential: A pilot study*. *Dentistry Journal*, 2025. **13**(2): p. 76.
41. Jenvert, R.-M., et al., *Evaluation of the applicability of GARDskin to predict skin sensitizers in extracts from medical device materials*. *Frontiers in Toxicology*, 2024. **6**: p. 1320367.
42. Gruber, S. and A. Nickel, *Toxic or not toxic? The specifications of the standard ISO 10993-5 are not explicit enough to yield comparable results in the cytotoxicity assessment of an identical*

- medical device*. *Frontiers in medical technology*, 2023. **5**: p. 1195529.
43. Glover, C. and V. Richer, *Preventing eye injuries from light and laser-based dermatologic procedures: a practical review*. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 2023. **27**(5): p. 509-515.
 44. Cronshaw, M., et al., *Photothermal effects of high-energy photobiomodulation therapies: an in vitro investigation*. *Biomedicines*, 2023. **11**(6): p. 1634.
 45. De Oliveira, M.F., et al., *Low-intensity LASER and LED (photobiomodulation therapy) for pain control of the most common musculoskeletal conditions*. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 2021. **58**(2): p. 282.
 46. Tripodi, N., et al., *The effect of low-level red and near-infrared photobiomodulation on pain and function in tendinopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials*. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 2021. **13**(1): p. 91.
 47. Navarro-Ledesma, S., et al., *Outcomes of whole-body photobiomodulation on pain, quality of life, leisure physical activity, pain catastrophizing, kinesiophobia, and self-efficacy: A prospective randomized triple-blinded clinical trial with 6 months of follow-up*. *Frontiers in Neuroscience*, 2024. **18**: p. 1264821.
 48. Chellini, F., et al., *In vitro evidences of different fibroblast morpho-functional responses to red, near-infrared and violet-blue photobiomodulation: Clues for addressing wound healing*. *Applied Sciences*, 2020. **10**(21): p. 7878.
 49. Torabi, E., et al., *Exploring Photobiomodulation Therapy and Regenerative Medicine for Diabetic Foot Ulcers: Pathogenesis and Multidisciplinary Treatment Approach*. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 2024. **15**: p. e18.
 50. Lee, Y.I., et al., *Exploring the safety and efficacy of organic light-emitting diode in skin rejuvenation and wound healing*. *Yonsei medical journal*, 2024. **65**(2): p. 98.
 51. Yang, K., et al., *Hair growth promoting effects of 650 nm red light stimulation on human hair follicles and study of its mechanisms via RNA sequencing transcriptome analysis*. *Annals of Dermatology*, 2021. **33**(6): p. 553.
 52. Shafaei, H., et al., *The effects of photobiomodulation therapy for treatment of alveolar osteitis (Dry Socket): Systematic review and meta-analysis*. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2020. **32**: p. 102000.
 53. Bakula, P.R., et al., *Photobiomodulation as a therapeutic method for oral mucositis in cancer patients*. *Nowotwory*. *Journal of Oncology*, 2025.

54. Cronshaw, M., et al., *Photobiomodulation and oral mucositis: a systematic review*. Dentistry journal, 2020. **8**(3): p. 87.
55. Liu, H., D. Nizamutdinov, and J.H. Huang, *Transcranial photobiomodulation with near-infrared light: a promising therapeutic modality for Alzheimer's disease*. Neural regeneration research, 2023. **18**(9): p. 1944-1945.
56. Zinchenko, E., et al., *Pilot study of transcranial photobiomodulation of lymphatic clearance of beta-amyloid from the mouse brain: breakthrough strategies for non-pharmacologic therapy of Alzheimer's disease*. Biomedical optics express, 2019. **10**(8): p. 4003-4017.
57. Oron, A., et al., *Low-level laser therapy applied transcranially to rats after induction of stroke significantly reduces long-term neurological deficits*. Stroke, 2006. **37**(10): p. 2620-2624.
58. Parra-Rojas, S., et al., *Preventive Photobiomodulation for Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials*. Biomedicines, 2025. **13**(2): p. 268.
59. Wikramanayake, T.C., et al., *Prevention and treatment of chemotherapy-induced alopecia: what is available and what is coming?* Current Oncology, 2023. **30**(4): p. 3609-3626.
60. Quirk, B.J. and H.T. Whelan, *What lies at the heart of photobiomodulation: light, cytochrome c oxidase, and nitric oxide—review of the evidence*. Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery, 2020. **38**(9): p. 527-530.
61. Gebremendhin, D., et al., *Electromagnetic energy (670 nm) stimulates vasodilation through activation of the large conductance potassium channel (BKCa)*. PLoS One, 2021. **16**(10): p. e0257896.
62. Franceschelli, S., et al., *Short term effects of extremely low irradiance photobiomodulation on retinal function, in age related macular degeneration*. European Journal of Ophthalmology, 2024. **34**(6): p. 2014-2019.
63. Chen, T.-W., et al., *Roles of 670 nm Photobiomodulation on Rat Anterior Ischemic Optic Neuropathy: Enhancing RGC Survival, Mitochondrial Function, and Anti-Inflammatory Response*. Antioxidants, 2025. **14**(7): p. 886.
64. Jacques, S.L., *How tissue optics affect dosimetry of photodynamic therapy*. Journal of biomedical optics, 2010. **15**(5): p. 051608-051608-6.
65. Diniz, I.M., et al., *Photobiomodulation enhances cisplatin cytotoxicity in a culture model with oral cell lineages*. Photochemistry and Photobiology, 2020. **96**(1): p. 182-190.

66. Zhao, Y., et al., *Combination of phototherapy with immune checkpoint blockade: Theory and practice in cancer*. Frontiers in immunology, 2022. **13**: p. 955920.
67. Al Balah, O.F., M. Rafie, and A.-R. Osama, *Immunomodulatory effects of photobiomodulation: a comprehensive review*. Lasers in Medical Science, 2025. **40**(1): p. 187.
68. Yaroslavsky, A.N., et al., *Validation of a Monte Carlo modelling based dosimetry of extraoral photobiomodulation*. Diagnostics, 2021. **11**(12): p. 2207.

IŞIK–DOKU ETKİLEŞİMİNİN ÖLÇÜMÜ: GERİ YANSIMA SPEKTROSKOPİSİ VE SPEKTRAL ANALİZ

Engin Öndem¹, Ertan Küçükşayan^{1,2}

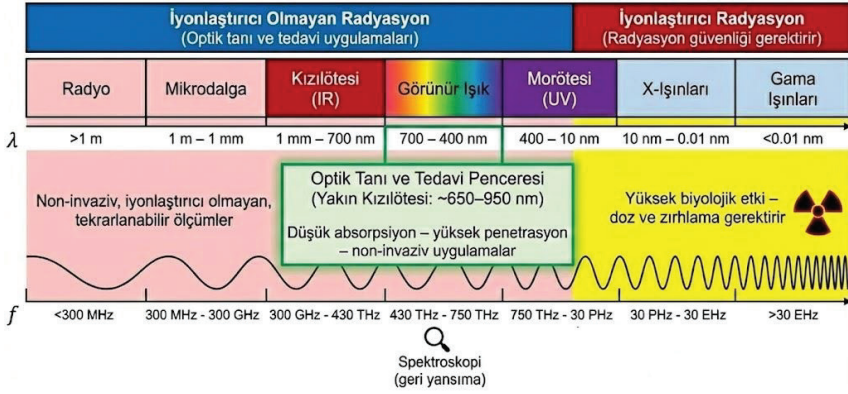
¹ Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sağlık Fiziği Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye. ORCID: 0009-0000-1808-3017

² Doç. Dr. Ertan Küçükşayan, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 07425, Antalya, Türkiye. ORCID: 0000-0002-1611-0875

Günümüzde sağlık fiziği alanında klinik tanı ve tedavi protokolleri geleneksel yöntemlerden daha hassas ve dinamik süreçlere evrilmektedir. Özellikle iyonize olmayan radyasyonla, güvenli ve hızlı uygulamalara şans tanıyan optik ölçümler ön plana çıkmaya başlamaktadır. Optik ölçüm metodlarının gerek non-invaziv olarak dokuya veya organa herhangi bir şekilde zarar vermeden yapılan uygulamalarda, gerek elde edilen biyokimyasal ve yapısal bilgilerle sağlık fiziği alanında önemli katkılar sunduğu bilinmektedir. Bu bağlamda, geri yansımaya spektroskopisi bir ışık kaynağından gönderilen ışığın, numuneyle etkileşime girmesi sonucu geri yansıyan bileşenin toplanıp spektrometreye gönderilerek analiz edilen etkin bir optik analiz yöntemidir. Yöntemin temel başarısı, dokudan geri yansıyan ışığın, hedef dokunun fizyolojik durumu hakkında spesifik bir optik imza barındırmasına dayanır.

1. Işık-Doku Etkileşiminin Fiziksel Temelleri

Biyolojik dokular optik açıdan homojen ve izotropik ortamlar olmayıp, hücresel ve subhücrel ölçekte heterojen bir yapıya sahiptir [1]. Bu nedenle ışık-doku etkileşimi, yalnızca geometrik optik kurallarıyla değil, aynı zamanda dalga optiği ve istatistiksel ışık yayılım modelleriyle açıklanabilmektedir. Işık, dokuyla etkileştiğinde yansımaya (refleksiyon), kırılma (refraksiyon), saçılma (scattering) veya absorpsiyon olayları gerçekleşir. Bu etkileşimler, ışığın dokudaki yayılımını ve optik görüntüleme metodunu belirlemede önemli bir yer tutar.



Şekil.1 – Işığın elektromanyetik spektrumu

Spektrumun görünür ışık kısmı, biyolojik dokuların optik etkileşimleri açısından en çok ilgi gören bölgesidir [2, 3]. Buna ek olarak, görünür bölgenin hemen ötesinde yer alan yakın kızılötesi (NIR) dalga boyları, biyolojik dokularda düşük absorpsiyon ve görece yüksek penetrasyon özellikleri nedeniyle biyomedikal optik uygulamalarda özel bir öneme sahiptir. Işığın dalga boyu(λ) ile frekansı (f) arasındaki temel ilişki şu şekildedir:

$$C = \lambda \cdot f$$

Burada c ışık hızını ifade etmektedir.-. Bu ilişki, elektromanyetik spektrumun farklı bölgelerindeki ışığın biyolojik dokularla etkileşim karakterini anlamada temel bir fiziksel çerçeve sunar. Foton başına enerji ise:

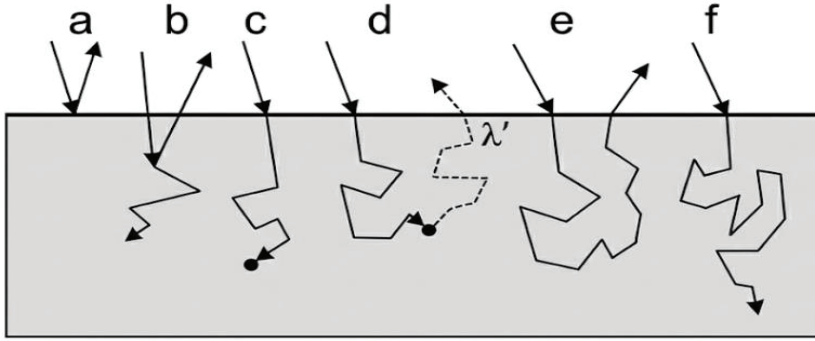
$$E = h \cdot f = \frac{h \cdot c}{\lambda}$$

Burada h -Plank sabitidir. Dalga boyu azaldıkça foton enerjisinin artması, kısa dalga boylu ışığın biyolojik dokular üzerindeki potansiyel biyolojik etkilerinin de artmasına neden olmaktadır.

Dokuların optik görüntülenmesinde spektrumun genellikle görünür (400-700nm dalga boylu) ve 700-2500nm dalga boyları arası yakın kızılötesi (NIR) olarak adlandırılan aralıkları kullanılır. Ancak sağlık fiziği ve biyomedikal optik uygulamalarda pratikte kullanılan dalga boyu aralığı daha dar olup, ölçüm güvenliği ve doku penetrasyonu açısından belirli optik pencereler ön plana çıkmaktadır. Bu bağlamda, biyomedikal ve klinik optik uygulamalarda özellikle 650–950 nm bandı yaygın olarak tercih edilmektedir. Bu dalga boyu aralığı, doku kromoforlarının

absorpsiyonunun göreceli olarak düşük, saçılmanın ise ölçülebilir düzeyde olduğu bir “optik pencere” sunmaktadır.

Dokularda ışığın yayılımı, ışığın dalga boyuna, kromoforların absorpsiyon spektrumuna ve dokunun yapısına bağlı olarak değişir. Işık dokuya girdiğinde Yansıma (Refleksiyon), Kırılma (Refraksiyon), Soğurma (Absorpsiyon), Saçılma (Scattering), İletim (Transmisyon) gibi süreçlerden (şekil.2) geçebilir. Bu süreçlerin her biri, ölçülen optik sinyalin şiddetini, spektral içeriğini ve mekânsal dağılımını doğrudan etkileyerek optik görüntüleme ve spektroskopi yöntemlerinin fiziksel temelini oluşturur.



Şekil 2. Biyolojik dokuda ışık-doku etkileşim mekanizmalarının şematik gösterimi. (a) Fresnel yansıması (speküler yansıma); ışık dokuya girmeden yüzeyden yansır. (b) Elastik saçılma; foton doku bileşenleri ile etkileşir ancak enerji kaybı olmaz, yön değişir. (c) Absorpsiyon (soğurulma); foton enerjisi kromoforlar tarafından emilir ve yayılım sonlanır. (d) İnelastik saçılma (örn. Raman); foton saçılırken enerjisinin bir kısmını dokuya aktarır, dalga boyu değişir. (e) Geri saçılma (backscattering); çoklu saçılmalar sonucu ışığın doku yüzeyinden geri çıkmasıdır (Tanısal spektroskopide ana bilgi kaynağıdır). (f) Çoklu saçılma sonrası absorpsiyon; ışık doku derinliklerinde sönümlenir.

1.1. Yansıma (Refleksiyon)

Işık iki farklı indisli alanın sınırına geldiği zaman bir kısmı yansır diğer kısmı ise kırılır. Bu süreç, elektromanyetik dalganın sınır koşullarını sağlaması sonucu ortaya çıkan temel bir optik olaydır. Yansıyan ışığın açısı ve miktarı Fresnel denklemiyle belirlenebilir:

$$R = \left(\frac{n_1 \cdot \cos \theta_1 - n_2 \cdot \cos \theta_2}{n_1 \cdot \cos \theta_1 + n_2 \cdot \cos \theta_2} \right)^2$$

Burada n_1 , n_2 - Kırılma indisleri, θ_1 - Geliş açısı (Yansıma açısı), θ_2 - Kırılma açısı

Işık doku ortamına geçerken ilk Fresnel yansıması oluşur [3]. Bu esnada genel olarak %3-7 oranında bir ışık kaybı oluşur. Bu kayıp, biyomedikal optik ölçümlerde genellikle “yüzey yansıma kaybı” olarak adlandırılır ve ölçülen sinyalin mutlak şiddetini doğrudan etkiler. Farklı organlardaki farklı dokular arasındaki kırılma indisi farklılıklardan dolayı ek yansımalar meydana gelebilir. Bu iç yansımalar, özellikle çok katmanlı biyolojik yapılarda (deri, retina, mukozal dokular) ölçülen optik sinyalin yorumlanmasını karmaşıktırabilir. Bu farklılıkların miktarı ve özellikleri ölçüm yapılan optik sistemler için belirleyici bir özellik taşır (şekil.2).

1.2. Kırılma (Refraksiyon)

Işığın bir ortamdan diğerine geçişi sırasında hızının ve buna bağlı olarak yayılım yönünün değişmesi kırılma (refraksiyon) olarak tanımlanır. Fiziksel olarak bu değişim, ortamların optik yoğunlukları arasındaki farkın bir sonucudur.

$$n = \frac{c}{v}$$

Burada n - Kırılma indisi, c - Işık hızı, v - Işığın yayılırken ki hızıdır.

Biyolojik dokular, farklı optik özelliklere sahip sıvı ve katı bileşenlerin karmaşık bir bileşiminden oluştuğundan, kırılma indisi homojen değildir ve dalga boyu, sıcaklık, yoğunluk ve doku kompozisyonuna bağlı olarak değişir. Bu heterojen yapı, ışığın doku içerisindeki yayılımını etkileyerek saçılma süreçlerine ve optik yol uzunluğunun artmasına katkıda bulunur.

Dokulardan alınan numunelerde, kırılma indisi ölçümü yapılırken çeşitli refraktometrik yöntemler kullanılır. Laboratuvar ve klinik ortamlarda ölçüm genellikle 589nm (Sodyum D-hattı) dalga boyunda yapılır ve sıcaklık hassasiyeti göz önüne alınır. Spektroskopik analizlerde kırılma indisinin dalga boyuna bağımlılığı (dispersiyon), doku içindeki ışık dağılımının modellenmesinde dikkate alınması gereken bir parametredir.

1.3. Soğurma (Absorpsiyon)

Işığı dokuya girmesiyle, dalga boyuna bağlı enerjisinin doku tarafından emilmesine absorpsiyon (soğurma) denir. Biyolojik dokularda ışığı absorplayan moleküler yapılara kromofor adı verilir. Her kromofor, belirli bir dalga boyu λ aralığındaki ışığı daha iyi absorplar. Bu absorplanan fotonun enerjisi kromoforun bir elektronunu daha yüksek bir enerji düzeyine çıkaracak yeterlilikteyse, bu süreç moleküler düzeyde

biyofiziksel ve biyokimyasal yanıtları tetikler. Bu mekanizma, optik görüntüleme, spektroskopi ve fototerapötik uygulamaların temelini oluşturur.[2, 4]. Temel olarak Lambert-Beer yasası ile tanımlanır:

$$A(\lambda) = \varepsilon(\lambda) \cdot c \cdot l$$

Absorpsiyon Katsayısı: Birim yol uzunluğu başına absorpsiyon olasılığını tanımlayan μ_a parametresi, biyolojik dokularda kromoforların (ör. hemoglobin, melanin, su) konsantrasyonuna bağlıdır. Birimi cm^{-1} 'dir. Absorpsiyon süreci teorik olarak Lambert-Beer ile tanımlansa da biyolojik dokular yüksek derecede saçıcı ortamlar olduğundan bu yasa doğrudan uygulanamaz. Işığın doku içindeki gerçek yol uzunluğu, saçılma nedeniyle geometrik uzunluktan çok daha fazladır. Bu kısıtlamayı aşmak için, özellikle fotonun doku derinliklerine nüfuz ettiği ve saçılmanın absorpsiyona baskın olduğu durumlar için Difüzyon Teorisi kullanılır. Bu teori, ışığın doku içindeki yayılımını istatistiksel bir akış olarak modelleyerek, ölçülen geri yansıma verisinden dokunun optik parametrelerinin ayrıştırılmasına olanak tanır [5]. Ölçümlerde ayrıca modifiye edilmiş Beer-Lambert yasası veya Kubelka-Munk modeli tercih edilir [6].

1.4. Saçılma

Fotonların doku içerisindeki mikroyapılarla etkileşime girerek enerjilerini kaybetmeden yön değiştirme olayına saçılma denir. Absorpsiyondan farklı olarak bu olayda fotonlar kaybolmayarak yayılım yönleri değişir. Saçılma olayının temel nedeni biyolojik dokuların optik olarak homojen olmamasıdır. Dokular farklı kırılma indislerine sahip hücresel ve subelüler yapılardan oluşur. Foton kırılma indisi farklı olan bir yapıya çarptığında yolundan sapar (Hücre sitoplazmasından çekirdeğe veya diğer organellere) [7]. Bu süreç, ışığın doku içerisindeki efektif yol uzunluğunu artırarak hem absorpsiyon olasılığını hem de ölçülen optik sinyallerin karakterini belirler. Özellikle geri yansıma temelli spektroskopi tekniklerinde saçılma kritik bir rol oynar.

Anizotropri ve Anizotropi Faktörü (g):

Işığın doku içerisindeki bir partiküle çarpıp saçıldığında belirli bir yönlere gitme olasılığı diğer yönlerle oranla daha yüksek olması biyolojik dokularda ışık saçılmasının temel karakteristiklerinden biridir. Biyolojik dokularda ışık saçılma olayından sonra genellikle ilk geldiği yöne yakın bir açıyla yoluna devam etme eğiliminde olur. Bu yönlü saçılma eğilimi optik anizotropi olarak tanımlanır.

Anizotropi faktörü (g), dokunun ışığı ne kadar "ileri" veya ne kadar "rastgele" saçtığını matematiksel olarak ifade eden boyutsuz bir parametredir [3].

- $g = 0 \Rightarrow$ izotropik saçılma (her yöne eşit)
- $g > 0 \Rightarrow$ ileri yönlü saçılma baskın
- $g < 0 \Rightarrow$ geri yönlü saçılma baskın demektir.

Biyolojik dokularda genellikle $g \approx 0,7 - 0,99$ aralığındadır. Bu da saçılmanın genelde ileri yönlü saçılma olduğunu gösterir.

Saçılma Katsayısı:

Birim yol uzunluğu başına bir fotonun saçılma olayına uğrama olasılığına saçılma katsayısı denir. Saçılma katsayısı μ_s ile gösterilir ve birimi cm^{-1} 'dir. Bu katsayı; dalga boyuna (λ), dokuyu oluşturan partiküllerin boyutuna, kırılma indisi kontrastına ve doku mikroyapısına bağlı olarak değişir. Biyolojik dokular yüksek saçıcı ortamlardır ve bu nedenle spektroskopi uygulamalarında saçılma katsayısı, ışığın penetrasyon derinliği ve uzaysal çözünürlük üzerinde belirleyici bir rol oynar. Saçılma katsayısı (μ_s), biyolojik dokularda saçılma, temel olarak Mie ve Rayleigh saçılma teorileri ile modellenir [1, 2]:

- Mie saçılması: Partikül boyutu dalga boyuna yakınsa geçerlidir. Hücre içindeki organellerin çoğu Mie saçılmasına neden olacak kadar büyüktür. Doku morfolojisi, hücre çekirdeği yoğunluğu ve kollajen miktarı gibi parametreler saçılma katsayısını etkiler.
- Rayleigh saçılması: Partikül boyutu dalga boyundan çok küçükse ($\ll \lambda/10$) geçerlidir. Dalga boyunun dördüncü kuvvetiyle ters orantılıdır, bu nedenle kısa dalga boylarında daha etkilidir.

Doku optik özelliklerinin (μ_a , μ_s , g) çıkarımı için en yaygın kullanılan yöntemler şunlardır:

- Monte Carlo (MC) Simülasyonları: Işık-doku etkileşimini istatistiksel olarak simüle eder ve ölçülen spektruma en iyi uyan absorpsiyon ve saçılma katsayılarını bulur [8, 9].
- Empirik Modeller: İndirgenmiş saçılma katsayısı; $\mu_s' = A \cdot \lambda^{-b}$, A- saçılma genliği ve b-saçılma gücü parametreleriyle tanımlanır [10].
- İleri ve Ters Problem Yaklaşımları: Ölçülen spektrumdan optik parametrelerin çıkarılması için doğrusal ve doğrusal olmayan en küçük kareler (LSQ) algoritmaları kullanılır [5].

Klinik uygulamalarda, absorpsiyon katsayısı ile doku oksijenasyonu, saçılma katsayısı ile doku morfolojisi gibi parametreler korele edilebilir. Ancak, model seçimi, cihaz geometrisi ve doku heterojenliği sonuçların doğruluğunu etkiler.

Saçılma Faz Fonksiyonu ($P(\theta)$):

Saçılma faz fonksiyonu $P(\theta)$, bir ışının saçılma olayı sırasında geliş yönü ile saçıldıktan sonraki yönü arasındaki açısal dağılımı tanımlayan olasılık fonksiyonudur. Fiziksel olarak faz fonksiyonu, saçılan fotonların belirli bir açıya yönelme olasılığını ifade eder ve saçılmanın yönlülüğünü nicel olarak tanımlar. Biyolojik dokularda gerçek saçılma süreci mikroskobik düzeyde karmaşık ve deterministik olarak tanımlanamaz. Bu nedenle, saçılma davranışı olasılıksal modeller aracılığıyla yaklaşık olarak temsil edilir. Bu modellemelerde biyolojik dokular için en sık kullanılan fonksiyon ise Henyey-Greenstein (HG) faz fonksiyonudur.

$$P(\theta) = \frac{1}{4\pi} \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cdot \cos \theta)^{3/2}}$$

Burada g – anizotropi faktörüdür ve saçılmanın ileri veya geri yönlü olma derecesini belirler. HG faz fonksiyonunun en büyük avantajı, faz açısını (θ) tek bir parametreye (g) indirgemesidir. HG faz fonksiyonu, radyatif transfer denklemi (RTE) ve Monte Carlo simülasyonlarında kullanılmak için açığa bağlı olasılıkları kolayca üretir ve biyolojik ortamlar için literatürde standart model olarak kabul görür [3, 9]. Hesaplama verimliliği, az parametre gereksinimi ve biyolojik dokular için yeterli doğruluk sağlaması nedeniyle, Henyey–Greenstein fonksiyonu tıbbi optik modellemelerde en pratik ve yaygın kullanılan yaklaşımdır.

2. Ölçüm Prensipleri ve Sistem Tasarımı

Geri yansıma spektroskopisi sistemleri genel olarak dört temel bölümden oluşur: ışık kaynağı, fiber optik prob, optik ve elektronik dedektör birimi, veri toplama/sinyal işleme ünitesi [11, 12]. Bu bileşenlerin her biri, yalnızca ölçüm hassasiyeti ve spektral çözünürlük üzerinde değil, klinik ortamda elde edilen verinin güvenilirliği, tekrarlanabilirliği ve tanısal değeri üzerinde de doğrudan belirleyici rol oynar. Klinik uygulamalarda kullanılan spektroskopi sistemlerinden beklenen temel özellikler; hasta güvenliği, ölçüm süresinin kısalığı, operatör bağımsızlığı ve farklı hastalar arasında karşılaştırılabilir sonuçlar üretebilme yeteneğidir.

Işık kaynağının spektral kararlılığı ve dalga boyu aralığı, doku oksijenasyonu veya biyokimyasal bileşenler gibi hedeflerin doğru tayini açısından kritik öneme sahiptir. Fiber optik problemlerin geometrisi ve yerleşimi, ölçüm derinliğini ve örneklenen doku hacmini belirler ve ölçüm sonuçlarını doğrudan etkiler.

Dedektör biriminin dinamik aralığı ve gürültü karakteristikleri, zayıf yansıma sinyallerinin ayırt edilebilmesi ve patolojik dokulara ait küçük spektral değişimlerin yakalanabilmesi açısından belirleyicidir. Veri toplama ve sinyal işleme ünitesi ise, ham optik sinyallerin klinik olarak anlamlı parametrelere (örneğin absorpsiyon ve saçılma katsayıları, oksijen saturasyonu veya doku kompozisyonu) dönüştürülmesini sağlar. Bu nedenle geri yansıma spektroskopisi sistem tasarımı, yalnızca bir optik ölçüm problemi olarak değil; hasta başı kullanım, klinik karar destek potansiyeli ve uzun dönemli izlem gereksinimleri göz önünde bulundurularak ele alınmalıdır. Klinik kullanımda başarı, sistem bileşenlerinin tek tek performansından ziyade, tüm sistemin birlikte, kararlı ve standardize biçimde çalışabilmesine bağlıdır.

2.1. Işık Kaynakları

Işık kaynağı seçimi, geri yansıma spektroskopisi sistemlerinin klinik uygulanabilirliğini, ölçüm doğruluğunu ve hasta başı kullanım başarısını doğrudan etkileyen temel tasarım kararlarından biridir. Klinik uygulamalarda kullanılacak ışık kaynağının; yeterli spektral kapsam sunması, zamanla kararlı çalışması, güvenli olması ve ölçüm koşullarından minimum etkilenmesi beklenir. Bu amaçla spektroskopi sistemlerinde en yaygın olarak LED'ler, tungsten-halojen lambalar, lazerler ve süperluminesan diyotlar (SLD) tercih edilmektedir.

LED Tabanlı Işık Kaynakları:

LED'ler yarı iletken bazlı, düşük maliyetli, hızlı açılıp kapanabilme özelliğine sahip, uzun ömürlü, kompakt ve enerji verimliliği yüksek, ışık yayan diyotlardan oluşan ışık kaynaklarıdır. LED'ler, taşınabilir ve hasta başı spektroskopi sistemlerinde en sık kullanılan ışık kaynakları arasında yer alır. LED ışık kaynakları, görünür görünür (450-700 nm), yakın UV (360-400) ve yakın kızılötesi (740-950) genişliklerde yüksek verimlilikte ışık yayabilmeleri, LED'leri doku oksijenasyonu, yüzeysel lezyon değerlendirmesi ve biyokimyasal içerik analizleri, fotobiyomodülasyon gibi birçok klinik çalışma için uygun hale getirir. Ancak LED'lerin spektral genişliği (genellikle 20-50 nm), lazerler kadar yüksek bir seçicilik sunmaz. LED'ler düşük akım ve voltajda çalışabildiğinden dolayı taşınabilir spektroskopi düzeneklerinde kullanılabilir. LED'lerin sıcaklığa ve eskimeye bağlı ışık gücündeki kayması (drift) ise, uzun dönemli izlem çalışmalarında kalibrasyon ihtiyacını gündeme getirir. Bu nedenle LED

tabanlı klinik sistemlerde, periyodik kalibrasyon ve sıcaklık kontrolü önemlidir.

Tungsten–Halojen Lambalar

Tungsten-halojen lambalar laboratuvar uygulamalarında en çok tercih edilen klasik geniş dalga boyu aralıklı ışık kaynaklarıdır. Dalga boyu aralığı 320-3000 nm olup, görünür (VIS) ve yakın kızılötesi (NIR) aralık için yüksek güç ve sürekli (continuous) spektral yoğunluk sunar. Tungsten–halojen lambalar, geniş spektral kapsama ihtiyaç duyulan klinik ve araştırma uygulamalarında güvenilir bir ışık kaynağı olarak kullanılmaktadır. 400-900 nm dalga boyu aralığında düzgün spektral yoğunluk sunmaları, spektroskopik analizde önemli bir avantajdır. Lambanın içinde halojen katkısı (iyot/brom) bulunması ömrünü artırır ve spektral kararlılığı geliştirir. Modern spektrometrelerde, halojen lambalar hem örnek aydınlatması hem de dalga boyu bazlı analizlerde referans ışık kaynağı olarak kullanılır. Kararlılık, ömür, spektral düzlük ve yoğunluk gibi parametreler, özellikle kalitatif ve kantitatif analizlerin doğruluğunu belirler. Ancak, yüksek çalışma sıcaklığı ve güç tüketimi, taşınabilirlik ve enerji verimliliği gerektiren uygulamalar için kısıtlayıcıdır [13].

Lazerler ve Süperluminesan Diyotlar (SLD):

Lazerler ve süperluminesan diyotlar (SLD), yüksek seçicilik ve derinlik duyarlılığı gerektiren klinik uygulamalarda öne çıkar. Lazerler, dar spektral bantları (genel olarak <1 nm), yüksek güç yoğunlukları hassas modülasyon ve odaklama kolaylığı sayesinde spesifik absorpsiyon çizgilerinin hedeflendiği ölçümlerde üstün performans sunar. Buna karşın, lazerlerin yüksek koherens özelliği doku yüzeyinde "speckle" (beneklenme) artefaktına yol açarak sinyal gürültüsünü artırabilir.

SLD'ler ise lazerlerin aksine düşük koherens ve daha geniş spektral aralık sunar (20-100 nm). Bu, özellikle optik kohorens tomografi gibi derinlik ayırıcı analizlerde veya optik yansımaya duyarlı ölçümlerde gürültü ve girişim etkilerini azaltmak için tercih edilir. Lazer ve SLD'ler, hassas noktasal aydınlatma, fiber optik haberleşme, tıbbi spektroskopi ve biyosensör platformlarında özel optik konfigürasyonlarda kullanılabilirler. Dar spektral aralık ile yüksek seçicilik ancak daha fazla optik ayarlama ihtiyacı arasında bir denge oluştururlar. Klinik uygulamalarda ışık kaynağı seçimi, yalnızca teknik performansa değil; ölçümün amacı, hedef doku derinliği, hasta güvenliği, sistem taşınabilirliği ve uzun dönemli kullanım gereksinimleri birlikte değerlendirilerek yapılmalıdır.

Geri yansıma spektroskopisinde ideal ışık kaynağı seçimi, hedef dokunun derinliği, ölçülmek istenen biyokimyasal parametre ve sistemin taşınabilirlik gereksinimlerine bağlıdır. Klinik uygulamalarda LED ve SLD tabanlı sistemler güvenlik ve pratiklik avantajı sağlarken, lazer

tabanlı sistemler yüksek spektral seçicilik gerektiren özel uygulamalarda tercih edilmektedir. Tablo 1 de geri yansıma spektroskopisi sistemlerinde kullanılan başlıca ışık kaynaklarının (LED, tungsten–halojen lamba, lazer diyot, ayarlanabilir diyot lazer ve süperluminesan diyot) spektral aralık, bant genişliği, koherens, çıkış şiddeti/parlaklık, klinik avantajlar, sınırlılıklar ve tipik kullanım senaryoları açısından karşılaştırılması görülmektedir. Kaynak seçimi; hedef doku derinliği, ölçülmek istenen biyobelirteç(ler), taşınabilirlik ve güvenlik gereksinimlerine göre belirlenir [14].

Tablo 1. Geri yansıma spektroskopisinde kullanılan ışık kaynaklarının klinik ve teknik özelliklere göre karşılaştırılması.

	Spektral Aralık	Spektral Genişlik	Koherens	Klinik Avantajlar	Klinik Kısıtlar	Tipik Klinik Kullanım
LED	VIS–NIR (360–950 nm)	Geniş (20–50 nm)	İnkoherent	Taşınabilir, düşük maliyetli, güvenli, homojen aydınlatma	Sıcaklık ve zamana bağlı güç dalgalanması (drift)	Taşınabilir geri yansıma spektroskopisi, oksijenasyon ölçümü, yüzeysel doku analizi
Tungsten Halojen	320–3000 nm	Çok geniş	İnkoherent	Düz ve kararlı spektrum, referans ölçümler için ideal	Yüksek ısı, yüksek güç tüketimi, taşınabilirliğe uygun değil	Laboratuvar tabanlı spektroskopi, kalibrasyon ve referans sistemleri
Lazer Diyot	Tek dalga boyu ($\pm < 1$ nm)	Çok dar	Koherent	Yüksek seçicilik, derin penetrasyon, hassas modülasyon	Speckle artefaktı, güvenlik gereksinimi	Çizgi seçici ölçümler, Raman spektroskopisi, gaz analizi
Süper luminesan Diyot (SLD)	VIS–NIR (20–100 nm)	Orta	Düşük–Orta	Lazer gücü + düşük koherens, girişim artefaktı az	LED’e göre maliyetli	OCT, derinlik ayırıcı doku analizi, hassas geri yansıma ölçümleri

2.2. Dedektörler

Dedektör seçimi, geri yansıyan sinyalin güvenilir biçimde algılanması ve klinik olarak anlamlı parametrelere dönüştürülebilmesi açısından sistemin en kritik bileşenlerinden biridir. Geri yansıma spektroskopisinde dedektör, dokudan elde edilen zayıf ve çoğu zaman gürültüyle örtüşen sinyallerin doğru şekilde ölçeklenmesini ve tekrarlanabilir ölçümlerle klinik karar süreçlerini desteklemesini sağlar. Bu

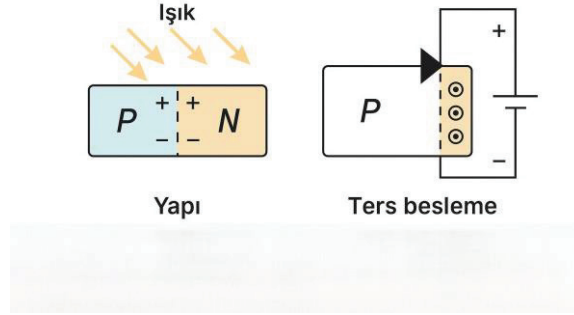
nedenle seçilecek dedektörün spektral duyarlılığı, gürültü seviyesi, karanlık akımı ve cevap süresi, sistemin klinik görev uygunluğunu ve tanılabilirliğini doğrudan belirler.

Fotodiyot Dedektörler:

Fotodiyotlar, silikon (Si) veya indiyum galyum arsenit (InGaAs) bazlı olup, üzerine düşen ışınları/fotonları hızlı, doğrudan elektrik akımına dönüştürürler (şekil.3). Fotodiyotların avantajları şunlardır:

- Nano saniye mertebesinde cevap süresi sayesinde, fizyolojik değişimlerin anlık takibine olanak sağlaması;
- Geniş ışık şiddeti aralığında doğrusal cevap karakteristiği sunması, bu sayede kantitatif analizlerin güvenilirliğini artırması;
- Düşük karanlık akım ve yüksek sinyal-gürültü oranı, özellikle PIN ve APD tipleri tiplerinde zayıf geri yansıma sinyallerinin algılanmasını mümkün kılması;
- Kompakt yapıları sayesinde taşınabilir ve hasta başı sistemlere kolay entegrasyon sağlaması.

Fotodiyotlar, spektroskopi sistemlerinde noktadan-noktaya ölçüm, hızlı taramalı veya fiber optik dizilerle kombine edilmiş klinik sensör modüllerinde çok düşük ışık şiddetlerinde bile yüksek hassasiyetle kullanılabilir.



Şekil.3 – Fotodiyot ve çalışma prensibi

Klinik uygulamalarda, fotodiyot tabanlı dedektörler özellikle doku oksijenasyonu, hemoglobin konsantrasyonu, mikrovasküler perfüzyon ve enflamatuvar değişimlerin izlenmesinde tercih edilmektedir [15, 16]. Basit optik düzeneklerle kombine edilebilmeleri, bu dedektörleri rutin klinik ölçümler ve uzun süreli hasta takibi açısından pratik ve güvenilir bir çözüm haline getirmektedir [17].

CCD ve CMOS Sensörler:

CCD (Charge-Coupled Device) ve CMOS (Complementary Metal-Oxide Semiconductor) sensörler, çoklu piksel serileriyle görüntü ve ışık spektrum analizinde yüksek çözünürlüklü veri üretebilen dedektörlerdir. Spektrometrelerde bu sensörler sıklıkla doğrusal (lineer) diziler veya 2B alan dedektörleri şeklinde kullanılır; optik elemanlarla ayrıştırılan dalga boyları sensör üzerinde farklı piksellere düşürülerek spektral bilgi elde edilir. CCD sensörler genellikle düşük gürültü, yüksek dinamik aralık ve kuantum verimliliğe sahiptir [18]. CMOS sensörler ise düşük güç tüketimi, hız ve entegre sinyal işleme kapasitesine sahiptir. CCD sistemlerde, okuma gürültüsü, bias ve karanlık akım gibi istenmeyen bileşenler ölçüm verisine girebilir; bu etkiler genellikle düz alan (flat-field), bias, dark ve fringing düzeltmeleriyle sinyal doğruluğunu artırılır. Özellikle NIR bölgesine yaklaşırken bazı sensörlerde “fringing” artefaktı görülebileceği için, uygun düzeltme/kalibrasyon prosedürlerinin raporlanması klinik tekrarlanabilirlik açısından önemlidir. Her iki dedektör türünde de çıktılar analog amplifikatörlerle işlenir ve bir analog-dijital çevirici (ADC) ile bilgisayara aktarılır. Gelişmiş veri işleme yazılımları ile sinyal-gürültü oranı ve spektral kararlılık daha da fazla artırılabilir. Klinik kullanımda seçim; hedef dalga boyu bandı, istenen spektral çözünürlük, ortam ışığı koşulları, ölçüm süresi ve cihazın taşınabilirlik gereksinimi ile birlikte değerlendirilmelidir.

InGaAs Sensörler ve Yakın IR Ölçümleri:

InGaAs sensörler, 900-1700 nm dalga boyu aralığında yüksek hassasiyetli yakın kızılötesi (NIR) uygulamalar için idealdir. Bu bant, biyolojik dokuda su ve lipid gibi bileşenlerin belirgin absorpsiyon özellikleri göstermesi nedeniyle, doku kompozisyonu ve hidrasyonla ilişkili optik parametrelerin izlenmesinde klinik açıdan önem kazanabilir. Düşük karanlık akım, hızlı cevap süresi ve NIR bölgesindeki yüksek kuantum verimliliği, InGaAs sensörleri düşük ışık seviyelerinde dahi güvenilir ölçüm yapılabilen sistemler için uygun kılar.

Klinik ve biyomedikal uygulamalarda InGaAs tabanlı sistemler; NIR spektroskopiyile doku optik özelliklerinin izlenmesi, cihaz içi spektral referans ölçümleri ve NIR bandında çalışan optik tanı yöntemlerinin geliştirilmesi gibi alanlarda değerlendirilebilir.

2.3. Fiber Optik Problar ve Ölçüm:

Fiber optik problar ışığın hem numuneye taşınmasında hem de geri yansıyan ışığın toplanmasında kullanılırlar (şekil 4). Probun yapısı ve geometrisi (fiber çapı, düzeni, açısı) sinyali doğrudan etkiler [19]. Probları oluşturan fiberlerin çapı ve sayısal açıklığı toplanan sinyali etkileyen önemli faktörlerdir. Klinik çalışmalarda fiber çapı (core diameter),

genellikle 50 μm ile 1000 μm (1 mm) arasında değişir. Fiber çapı örnekleme hacmini belirleyen önemli bir parametredir. Sayısal açıklık (numerical aperture- NA) fiberin ışık kabul konisini belirler. Standart silika fiberler için NA genellikle 0.22'dir. Yüksek NA (örn. 0.37 veya 0.50), dağınık saçılan ışığı toplamak için daha avantajlıdır. Probun kılıf (Cladding) ve zırh (Jacket) yapısı, klinik ortamda sterilizasyon (otoklav) gerekecekse, dış kılıfın buna uygun (örn. paslanmaz çelik veya medikal sınıf PVC/Silikon) olması gerekir. Klinik ölçümlerde "geometri" yalnızca optik verimi değil; örnekleme doku derinliğini ve ölçümün tekrarlanabilirliğini de belirler. Özellikle "kaynak–dedektör ayrımı" (source–detector separation), geri yansıma spektroskopisinde örnekleme hacmini/penetrasyon derinliğini belirleyen ana parametrelerden biridir [20].



Şekil.4 – Fiber optik tabanlı optik ölçüm düzeneğinin bileşenleri.

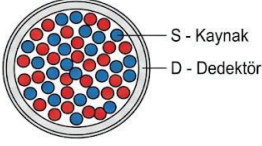
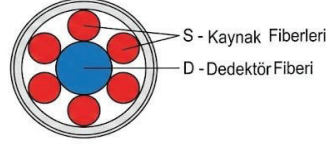
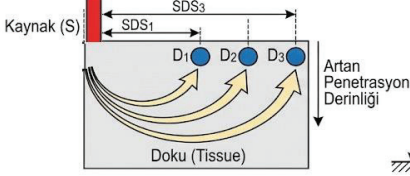
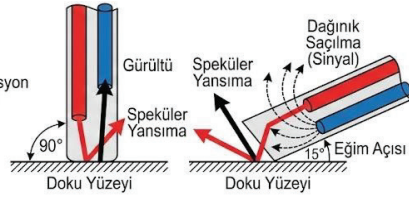
1. Geometrik Yapılarına Göre Problar: Bu sınıflandırma, fiberlerin prob ucunda nasıl dizildiğine göre yapılır ve ölçüm derinliğini belirleyen en temel faktördür (şekil 5).

- i. Bifurcated (Çatallı / Y-Tipi) Problar; en yaygın kullanılan tiptir. Işık kaynağından gelen fiberler ile dedektöre giden fiberler "ortak uçta" (distal end) birleştirilir. Şekil 5 A ve B de görülmektedir.

- Rastgele (Randomized) Dizilim: Kaynak ve dedektör fiberleri rastgele karıştırılmıştır. Homojen bir kaynak sağlar ancak derinlik seçiciliği düşüktür.
 - Özel Geometrik Dizilim (Örn: 6-around-1): Genellikle merkezde 1 adet dedektör fiber, etrafında ise 6 adet kaynak fiber bulunur.
- ii. Mesafe Çözünürlüklü (Spatially Resolved) Problar; Translasyonel tıpta ve derin doku analizinde en kritik prob tipidir. Bir kaynak fiberine karşılık, farklı mesafelere (örn. 2 mm, 5 mm, 10 mm) yerleştirilmiş birden fazla dedektör fiberi içerir. Kaynak-Dedektör Mesafesi (SDS- Source-Detector Separation) arttıkça, fotonların dokuda izlediği "muz şeklindeki" (banana shape) yol derinleşir. Kabaca, fotonların ortalama penetrasyon derinliği SDS / 2 olarak kabul edilir (difüzyon teorisi sınırları içinde). Derinlik profili çıkarmak (örn. cilt altı vs kas dokusu ayrımı) için zorunludur (şekil 5 C).
- iii. Tekli (Single) Fiber Problar; Tek bir fiberin hem kaynak hem de dedektör olduğu problardır (genellikle bir fiber coupler/ayırıcı ile kullanılır). Çok dar alanlar (endoskopik kanallar) veya temas gerektiren çok küçük doku örnekleri için kullanımı uygundur.

2. Uç Yapısına (Tip) Göre Problar: Bu sınıflandırma, fotonların dokuya giriş-çıkış mekaniğini ve parlamayı (glare) yönetmek içindir (şekil 5 D).

- i. Düz Uçlu (Flat Tip) Problar; standart kesimdir. Fiber ucu dokuya 90 derece diktir. Hava-doku arayüzünde speküler yansıma (ayna etkisi) olabilir.
- ii. Açılı (Angled / Beveled) Problar; fiber ucu belirli bir açıyla (genellikle 8-15 derece) kesilir veya parlatılır. Yüzeyden kaynaklanan speküler yansımanın, dedektör fiberinin sayısal açıklığı (Numerical Aperture - NA) dışına düşmesini sağlar. Böylece sadece doku içinden saçılıp gelen (diffuse reflectance) fotonlar toplanır [21].

A. Bifurcated (Çatalı): Rastgele Dizilim**B. Bifurcated (Çatalı): 6-Etrafında-1 (Koaksiyel)****C. Mesafe Çözünürlüklü (Spatially Resolved) ve SDS****D. Düz Uçlu Prob (Flat Tip) E. Açılı/Eğimli Uçlu Prob (Angled Tip)**

Şekil 5. Geri yansımaya spektroskopisi uygulamalarında kullanılan temel fiber optik prob tasarımlarının ve çalışma prensiplerinin şematik gösterimi.

Fiber düzeneklerin yerleşimi, numune özelliklerine ve istenen analiz derinliğine göre optimize edilir [22]. Esnek fiber kullanımı, erişilmesi zor alanlardaki ölçümlerde avantaj sağlar. Fiberlerin numerik açıklığı (NA), çapı ve demetlenme şekli sinyal toplama verimini doğrudan belirler. Klinik uygulamada bunlara ek olarak; probun dokuya temas basıncı, temas süresi, ölçüm noktasındaki kanlanma/perfüzyon değişkenliği ve hastanın mikro-hareketleri (motion artefact) spektrumu belirgin biçimde etkileyebilir.

Sinyal İşleme ve Gürültü Azaltma Yöntemleri:

Çoğu spektroskopik ölçümde, temel amaç optik ve elektronik gürültüye karşı maksimum sinyal-gürültü oranı (SNR) elde etmektir [23]. Optik ve Elektronik Gürültü Kaynakları: Ortam ışığı/karanlık gürültüsü, Dedektör kaynaklı termal (karanlık akım) ve okuma gürültüsü, Optik yansımalar/kırınım ve kaçak ışık (stray light), Fiber kayıpları, yansıtıcı yüzey kayıpları, Titreşim ve sıcaklık değişimleri. - Klinik ortama özgü hareket artefaktı (hastanın mikro davranışları, prob kayması), prob basınç dalgalanması ve çevresel ışık değişimleri (muayene odası aydınlatması) de pratikte başlıca hata kaynaklarıdır. Temel Kuvvetli Gürültü Azaltma Yöntemleri:

1. Optik Filtreleme: Uygun bant geçiren veya cutoff filtreler ile ortam ışığı bastırılır.

2. Elektronik Ortalama: Birden çok kez alınan sinyaller istatistiksel olarak ortalanır, anlık parazitler azaltılır.

3. Bias/Dark/Flat Düzeltme: CCD/CMOS sistemlerde bias ve dark akım ölçümleriyle dedektör kaynaklı sabit gürültü çıkarılır, flat-field ölçümler ile piksel bazlı duyarlılık düzeltilmesi yapılır.

4. Frekans Bazlı İşlem: Sinyalin frekans analizinde gürültü baskılanmasında FFT, bandpass filtreleri ve özellikle Wiener filtresi gibi istatistiksel gürültü azaltma yöntemleri uygulanır. Wiener filtresi, sinyal-gürültü güç spektrumunu dikkate alıp gürültüyü spektral gürültüye uygun şekilde bastırır.

5. ADM/AI Tabanlı Algoritmalar: Yüksek gürültü, şerit/paralel gürültü çeşitlerinde ADMM (Alternating Direction Method of Multipliers) tabanlı optimizasyon algoritmaları, gürültü komponentlerini ayrıştırmada kullanılır. Son dönemde gürültü parametrelerinin optimizasyonu için derin öğrenme ve meta-sezgisel yaklaşımlar (ör. PSO, TSA) ile önemli iyileştirmeler rapor edilmiştir.

Kalibrasyon Yöntemleri ve Referans Standartlar:

Doğru ve tekrarlanabilir spektroskopik ölçümler için, cihazın spektral yanıtı ve fotometrik hassasiyeti bilinen standart materyal ve protokollerle düzenli olarak kalibre edilmelidir. Bu gereklilik özellikle klinik uygulamalarda; cihazlar arası karşılaştırılabilirlik, uzun dönem takip (trend analizi) ve çok merkezli çalışma güvenilirliği açısından kritiktir. Kalibrasyonda Kullanılan Ana Prosedürler:

1. Dalga Boyu Kalibrasyonu: Bilinen spektral çizgilere sahip emisyon lambası (cıva/neon/ argon) veya filtreler ile cihazın dalga boyu doğruluğu test edilir ve sapmalar düzeltilir. Klinik ölçüm protokollerinde, dalga boyu kayması (wavelength drift) küçük olsa bile; absorpsiyon piklerinin (ör. hemoglobin bantları) yanlış konumlanmasına ve biyobelirteç çıkarımında sistematik hataya yol açabileceğinden raporlanmalıdır.

2. Fotometrik Kalibrasyon: Standart ışık kaynakları ve yansıtıcı referanslarla, cihazın genel optik-elektrik transfer fonksiyonu ve spektral duyarlılığı (responsivity; $W \rightarrow A$ veya $W \rightarrow \text{counts}$ dönüşümü) doğrulanır. Klinikte bunun karşılığı, aynı doku/aynı koşul ölçümünde günler/haftalar arasında sinyal ölçeğinin kaymamasıdır.

3. Referans Yansıtıcılar ve Difüz Standartlar: “Spectralon (PTFE tabanlı difüz reflektans standardı; LabSphere vb.)” veya NIST izlenebilir kalibrasyon sertifikasına sahip beyaz referans plakalar, tipik olarak 250-2500 nm arasında %99’a kadar düz ve kararlı yansıtma sağlar; spektral düzeltme grafikleriyle birlikte sunulur.

Numune ölçümleri öncesinde; ilk olarak ortam karanlık gürültüsü ölçülür (ışık kapalıyken sistem karanlık sinyalini kaydeder), ardından referans standart (örneğin Spectralon üzerinde) ile maksimum yansıma ölçülür. Sistemin lambasının spektral dağılımı ve optik kayıplar böylece kompanse edilir. Asıl örnek ölçümünde alınan sinyal, karanlık ve beyaz referansa normalize edilerek mutlak veya göreceli yansıtıcılık/absorbans çıkarılır:

$$\text{Normalize edilmiş sinyal} \\ = [(Numune \text{ ölçümü} - Dark) / (Beyaz referans \\ - Dark)]$$

Bu yöntem, lambadan, optik yoldan ve ölçüm kabından kaynaklanan sistemsel artefaktları minimize eder.

3. Spektrum Ön İşleme Teknikleri

Spektroskopik veri analizinde spektrum ön işleme yöntem seçimi, hedeflenen biyokimyasal bilginin korunması ve gürültünün eliminasyonu arasındaki hassas dengeye dayanır. Tablo 1'de özetlendiği üzere, her ön işleme tekniğinin kendine özgü avantajları ve teknik kısıtlılıkları bulunmaktadır.

Düzeltilme: Ölçüm sırasında oluşabilecek sistematik hataların ve artefaktların giderilmesi spektral verinin güvenilirliği için gereklidir. Bu yüzden düzeltme işlemleri, “sistem yanıtı” ve “ölçüm koşulu kaynaklı sapmaları” minimize etmek için uygulanır. Temel düzeltme adımları arasında karanlık akım (dark current) düzeltmesi, referans (beyaz) ölçümüyle kalibrasyon ve arka plan sinyalinin çıkarılması yer alır. Klinik uygulamalarda, özellikle fiber optik prob kullanılan sistemlerde, probun dokuya temas basıncı, fiber bükülmesi ve ışık kaynağı şiddetindeki dalgalanmalar spektral veride sapmalara yol açabilir. Bu nedenle, otomatik optik anahtarlar ve gerçek zamanlı kalibrasyon kanalları ile cihazın kendini sürekli olarak kalibre etmesi sağlanır. Düzeltme işlemlerinin faydası, ölçümlerin doğrulanabilirliğini artırmasıdır. Ancak, cihazdan cihaza ve kullanıcıdan kullanıcıya farklılıklar, kalibrasyonun standartlaştırılmasını zorlaştırabilir. Özellikle deneyimsiz operatörlerde, probun dokuya yanlış yerleştirilmesi veya aşırı basınç uygulanması spektral veride ciddi sapmalara neden olabilir.

Filtreleme: Spektral verilerde gürültü hem cihazdan hem de biyolojik örnekten kaynaklanabilir. Gürültü azaltma için en yaygın kullanılan yöntemler arasında Savitzky-Golay filtresi, hareketli ortalama (moving average), medyan filtre ve Fourier tabanlı filtreler bulunur. Savitzky-Golay filtresi, lokal bir polinomun en küçük kareler yöntemiyle veri noktalarına uydurulması esasına dayanır. Bu yöntem, spektral eğrinin tepe noktalarını ve bant genişliklerini koruyarak gürültüyü azaltır. Özellikle biyolojik dokularda, absorpsiyon aralıklarının şekli ve yüksekliği korunarak sinyalin netliği artırılabilir. Filtreleme işlemlerinin faydası, spektral özelliklerin daha güvenilir şekilde seçilmesini ve sonraki sınıflandırma/regresyon adımlarının stabilitesini artırmasıdır. Ancak, aşırı filtreleme, gerçek biyolojik sinyallerin de bastırılmasına ve bilgi kaybına yol açabilir.

Normalizasyon: Normalizasyon, farklı örnekler veya ölçüm koşulları arasında karşılaştırılabilirliği sağlamak için spektral verinin belirli bir ölçeğe getirilmesidir. Klinik kullanımda temel amaç, “kişiden kişiye/ziyaretten ziyarete” ölçüm geometrisi ve ışık şiddeti farklarını azaltırken, tanısal bilgi taşıyan spektral imzayı korumaktır. En yaygın normalizasyon yöntemleri şunlardır:

- **Maksimum-Minimum (Min-Max) Normalizasyonu:** En basit ölçekleme yöntemidir. Her spektrum, kendi minimum ve maksimum değerleri arasında $[0,1]$ aralığına ölçeklenir. Uç değerlerden (outliers) etkilenir.
- **Tepe (Peak) Normalizasyonu:** Spektrum, belirli bir tepe değerine bölünerek normalize edilir.
- **Alan Altı Normalizasyon (AUC):** Spektrumun tüm dalga boylarındaki toplam alanına bölünerek normalize edilir.
- **Standard Normal Variate (SNV):** Her spektrumun ortalaması çıkarılır ve standart sapmasına bölünür. Bu yöntem, saçılma ve baz çizgi sapmalarını düzeltmede etkilidir. Ancak genlik bilgisi (amplitude) kaybolabilir.
- **Multiplicative Scatter Correction (MSC):** Her spektrum, referans spektruma göre ölçeklenir ve kaydırılır. Özellikle partikül boyutu ve matris etkilerinin baskın olduğu durumlarda kullanılır. Referans seçimi önemlidir, yanlış seçilen bir referans tüm veri setine sistematik bir hata ekleyebilir.

Normalizasyonun faydası, örnekler arasındaki varyasyonu azaltarak sınıflandırma ve regresyon algoritmalarının doğruluğunu artırmasıdır. Ancak Min-Max gibi bazı yöntemler, uç değerler ve gürültüden kolayca etkilenebilir. SNV ve MSC gibi teknikler ise saçılma etkilerini hafifletirken, bazen tanısal açıdan kritik olabilecek genlik ve saçılma bilgisinin bir kısmını kaybedebilir.

Tablo.1 - Yaygın Spektral Ön İşleme Yöntemleri ve Özellikleri

Yöntem	Amaç	Avantajlar	Dezavantajlar
Savitzky-Golay	Gürültü azaltma, tepe koruma	Tepe ve bant genişliği korunur, hızlı	Parametre seçimi kritik, Uç noktalarla artefakt; pencere/polinom seçimi yanlışsa tepe şekli bozulabilir
Min-Max	Ölçekleme	Kolay, hızlı	Uç değerlerden etkilenir
SNV	Saçılma düzeltme	Saçılma ve baz çizgi sapmasını düzeltir	Genlik ve saçılma bilgisi kaybolabilir
MSC	Saçılma düzeltme	Referans spektruma göre düzeltme	Referans seçimi önemli
AUC	Alan altı ölçekleme	Global şiddet farklarını azaltır; spektrumlar arası karşılaştırmayı kolaylaştırır	Baseline drift / offset (Baz çizgi) kaymaları etkileyebilir

4. Translasyonel Tıpta Geri Yansıma Spektroskopisi

Geri yansıma spektroskopisi, yalnızca makroskobik doku analizi için değil, aynı zamanda hücre kültürü çalışmalarında meydana gelen mikroskobik ve biyokimyasal değişimlerin takibi için de yenilikçi çözümler sunmaktadır. Bu bağlamda yapılan çalışmalar, yöntemin invaziv olmayan doğasını laboratuvar ortamındaki hassas analizlerle birleştirmektedir. Kucuksayan ve ark. 2021 yılında yaptığı çalışmada melanoma hücre hattında, epoksomisin aracılığıyla indüklenen apoptozis süreci zamana bağlı olarak incelenmiştir [24]. Çalışmada tungsten-halojen ışık kaynağı, yedi fiberli (bir kaynak, altı dedektör) özel bir dairesel prob geometrisi ve 400 ile 850 nm arasındaki dalga boyuna duyarlı spektrometre kullanılmıştır. Spektrumlardaki 800 nm ve 550 nm ışık şiddetlerinin oranı üzerinden hesaplanan bu indeks, sürecin nicel bir ifadesi olarak kullanılmıştır. Bu çalışma, geri yansıma spektroskopisinin eksojen bir ajan veya boyama gerektirmeden, hücre kültürü koşullarına minimum müdahale ile gerçek zamanlı ve tekrarlanabilir bir takip yöntemi olarak kullanılma potansiyelini doğrulamaktadır. Aynı araştırmacılar, aynı yöntemle MCF-7 meme kanseri hücre hattında da erken spektral değişimleri belirlemişlerdir [25]. Bu çalışma geri yansıma spektroskopisinin, kemoterapötik ajanların kanser hücreleri üzerindeki etkinliğini gerçek zamanlı ve non-invaziv olarak izlemek için araç olarak kullanılabileceği sonucunu desteklemektedir. Bu yöntem, özellikle ilaç araştırma süreçlerinde geleneksel yöntemlerin (akış sitometrisi, floresan mikroskopi) maliyetli ve zaman alıcı doğasına karşı bir alternatif sunabilir.

Geri yansıma spektroskopisi, biyolojik dokuların optik imzalarını gerçek zamanlı ve non-invaziv bir şekilde analiz ederek, hastalıkların teşhisinden tedavi yanıtının takibine kadar geniş bir klinik yelpazede objektif karar destek mekanizması sunma potansiyeline sahiptir. Klinik uygulama alanlarına uygun bir örnekte, mikrocerrahi operasyonları sonrası doku canlılığının (flep viability) takibidir. Geleneksel yöntemler cilt rengi ve sıcaklık takibi cerrahın tecrübesine bağlıyken; spektroskopik ölçümler, vasküler komplikasyonları ışık-doku etkileşimi analizi ile belirleyebilmektedir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada geri yansıma spektroskopisinin sadece bir ameliyat sonrası takipte objektif, non-invaziv ve "erken uyarı sistemi" olarak kullanılabilme potansiyeli gösterilmiştir [26, 27].

KAYNAKLAR

1. Jacques, S.L., *Optical properties of biological tissues: a review*. Physics in Medicine & Biology, 2013. **58**(11): p. R37.
2. Hamdy, O., Z. Abdel-Salam, and M. Abdel-Harith, *Optical Characterization of Biological Tissues Based on Fluorescence, Absorption, and Scattering Properties*. Diagnostics, 2022. **12**(11): p. 2846.
3. Jacques, S.L., *Optical properties of biological tissues: a review*. Physics in Medicine and Biology, 2013.
4. Hazama, H., *Medical applications of reflectance spectroscopy in the diffusive and sub-diffusive regimes*. ResearchGate, 2018.
5. Arridge, S.R., *Optical tomography in medical imaging*. Inverse Problems, 1999. **15**(2): p. R41.
6. Sassaroli, A. and S. Fantini, *Comment on the modified Beer-Lambert law for scattering media*. Phys Med Biol, 2004. **49**(14): p. N255-7.
7. Mourant, J.R., et al., *Mechanisms of light scattering from biological cells relevant to noninvasive optical-tissue diagnostics*. Appl Opt, 1998. **37**(16): p. 3586-93.
8. Rickard, A.G. and G.M. Palmer, *A Clinical Study to Assess Diffuse Reflectance Spectroscopy with an Optical Probe*. Current Oncology, 2023. **30**(3): p. 208.
9. Witteveen, M., et al., *Opportunities and pitfalls in (sub)diffuse reflectance spectroscopy*. Frontiers in Photonics, 2022. **3**: p. 964719.
10. Kanick, S.C., et al., *Measurement of the reduced scattering coefficient of turbid media using single fiber reflectance spectroscopy: fiber diameter and phase function dependence*. Biomed Opt Express, 2011. **2**(6): p. 1687-702.
11. *Example Reflectance Measurement Setup*. 2024; Available from: <https://www.oceanoptics.com/blog/example-reflectance-measurement/>.
12. Vishwanath, K., et al., *Portable, Fiber-Based, Diffuse Reflection Spectroscopy (DRS) Systems for Estimating Tissue Optical Properties*. Appl Spectrosc, 2011. **62**(2): p. 206-215.
13. Ortega-Martinez, A., et al., *Contribution of speckle noise in near-infrared spectroscopy measurements*. J Biomed Opt, 2019. **24**(10): p. 1-6.
14. Finlay, J.C., et al., *Diffuse reflectance spectra measured in vivo in human tissues during Photofrin-mediated pleural photodynamic therapy*. Proc SPIE Int Soc Opt Eng, 2006. **6139**.
15. Haahr, R.G., et al., *A novel photodiode for reflectance pulse oximetry in low-power applications*. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2007. **2007**: p. 2350-3.
16. Olenczak, J.B., et al., *Tissue Monitoring with Three-Wavelength Light Emitting Diode-Based Near-Infrared Spectroscopy*. J Reconstr Microsurg, 2016. **32**(9): p. 712-718.
17. Lohman, R.F., et al., *Predicting skin flap viability using a new intraoperative tissue oximetry sensor: a feasibility study in pigs*. J Reconstr Microsurg, 2014. **30**(6): p. 405-412.
18. Bevilacqua, F.P., *Determination of reduced scattering and absorption coefficients by a single charge-coupled-device array measurement, part*

- I: comparison between experiments and simulations*. Optical Engineering, 1995. **34**(7).
19. Utzinger, U. and R. Richards-Kortum, *Fiber optic probes for biomedical optical spectroscopy*. Journal of Biomedical Optics, 2003. **8**(1): p. 121-147.
 20. Mourant, J.R., et al., *Influence of the scattering phase function on light transport measurements in turbid media performed with small source-detector separations*. Opt Lett, 1996. **21**(7): p. 546-8.
 21. De Tillieux, P., M. Baillot, and P. Marquet, *Quantitative estimation of optical properties in bilayer media within the subdiffusive regime using a tilted fiber-optic probe in diffuse reflectance spectroscopy, part 1: a theoretical framework for designing probe geometry*. J Biomed Opt, 2024. **29**(10): p. 105001.
 22. Skala, M.C., et al., *Investigation of fiber-optic probe designs for optical spectroscopic diagnosis of epithelial pre-cancers*. Lasers Surg Med, 2004. **34**(1): p. 25-38.
 23. Xiao, M., L.-A. Wu, and H.J. Kimble, *Precision measurement beyond the shot-noise limit*. Physical Review Letters, 1987. **59**(3): p. 278-281.
 24. Kucuksayan, E. and A. Sircan-Kucuksayan, *Determination of Early Spectral Changes in Melanoma Cells During Epoxomicin-Induced Apoptotic Process*. Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology, 2021. **78**(3): p. 273-286.
 25. Kucuksayan, E. and A. Sircan-Kucuksayan, *Real-Time Detection of Doxorubicin-Induced Apoptosis in Breast Cancer Cells Using the Back Reflection Spectroscopy*. Eastern Journal Of Medicine, 2021. **26**(1): p. 128-134.
 26. Sircan-Kucuksayan, A., et al., *Early detection onset of flap failure using near infrared spectroscopy*. Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery, 2021. **56**(3): p. 145-150.
 27. Abay, T.Y. and P.A. Kyriacou, *Comparison of NIRS, laser Doppler flowmetry, photoplethysmography, and pulse oximetry during vascular occlusion challenges*. Physiological Measurement, 2016. **37**(4): p. 503-514.

SAĞLIKTA YAPAY ZEKÂ: TEMEL YAKLAŞIMLAR VE KLİNİK UYGULAMALAR

Mahmut Enes Bozdoğan¹, Ertan Küçüksayan^{1,2}

¹ Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sağlık Fiziği Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye. ORCID: 0000-0003-3440-388X

² Doç. Dr. Ertan Küçüksayan, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 07425, Antalya, Türkiye. ORCID: 0000-0002-1611-0875

Yapay zekâ, anlama, öğrenme, neden-sonuç ilişkisi kurabilme, fikir yürütme ve karar verme gibi insana özgü düşünmeye dayalı aktiviteleri gerçekleştirebilen sistemler geliştirmeyi amaçlayan bilgisayar bilimlerinin bir alt dalıdır. Makinelerin insanların yerine karar vermeleri aslında yapay zekâ çalışmaları ile başlamış olup, bu kapsamda ilk yapay nöron tasarımı McCulloch ve Pitts (1943) tarafından ortaya konulmuş ve Alan Turing (1950) Turing makinesi tanımıyla modern bilgisayarların kavramsal temelini atmış ve bilgisayar biliminin kurucusu sayılmıştır. Günümüzde aktif olarak kullanılan tüm yapay zekâ sistemleri, belirli bir görev veya dar kapsam için yüksek performans sağlar. Sağlık alanında yapay zekâ uygulamalarına dair ilk örnekler 1954'te klinisyenlere tanı koymada yardımcı olarak önerilen mekanik bir makineye dayansa da yapay zekâ, 2010'lu yıllardan itibaren tıp alanında aktif olarak kullanılmaya başlanmış, özellikle radyoloji, dermatoloji, patoloji ve göz hastalıkları gibi görüntüye dayalı branşlarda yaygınlaşmıştır. Yapay zekâ, tıpta ilk adımı BT, MR ve röntgen gibi görsel verileri okuyarak atmış, derin öğrenme algoritmalarıyla doktorların gözünden kaçabilecek ayrıntıları yakalayabilir, hastanın verisini saniyeler içinde analiz edebilir ve binlerce benzer vaka ile karşılaştırarak önerilerde bulunabilir hale gelmiştir. Tıbbın geleceğinde yapay zekânın amacı, hekimin yerini almak değil, onu daha bilgili, daha hızlı ve daha etkili bir asistan yapmaktır; bu bağlamda yapay zekâ bir "araçtır", asla hekimin kendisi değildir ve nihai karar ile sorumluluk daima hekime aittir [1, 2].

Yapay Zekânın Alt Dalları

Makine Öğrenmesi

Makine öğrenimi, açıkça bir insan tarafından programlanmaya gerek kalmadan verilerden örüntüler öğrenerek sonuçları tahmin etmesidir. Eğitim sürecinde kendi kendine öğrenmeye çalışır. Amacı, geçmişteki verileri analiz ederek gelecekteki verileri tahmin etmektir [3]. Temelde üç ana öğrenme metodu

vardır: Denetimli öğrenme, denetimsiz öğrenme ve pekiştirmeli öğrenme [4]. Derin öğrenme, makine öğreniminin bir alt kümesi olarak, genellikle yüzlerce gizli katman içeren çok katmanlı yapay sinir ağları kullanır. Hesaplama gücündeki artış ve büyük veri olanakları sayesinde günümüzde birçok yapay zekâ uygulamasının temelini oluşturur [5, 6].

Denetimli Öğrenme

Denetimli öğrenme metodu ikili (binary), kategorik veya sürekli nitelikte olan girdi verileri ile etiketlenmiş hedef değişkenlerin kullanıldığı makine öğrenmesi algoritmaları ile model eğitimidir. Modelin amacı girilen yeni bir girdiye doğru sınıf etiketi (sınıflandırma) veya sürekli değer (regresyon) üretmektir [7]. Sınıflandırmada model yeni verileri önceden oluşturduğu sınıflara atar. Regresyon ise çıktının sürekli bir değer olması durumunda kullanılır. Veriler ve etiketler arasındaki bağlantıyı keşfeden model girilen verilere göre sayısal bir tahminde bulunur [4].

Modelin eğitim sürecinde ön işleme ile verilerin tutarsız kısımları temizlenir, eksik değerler doldurularak algoritma için standartlaştırılmış bir form oluşturulur. Verilen veri kümesinin yaklaşık %20'lik kısmını daha sonrasında test etmek için ayırır. Modeller, eğitim verileriyle eğitildikten sonra test verileri üzerinde modelin performansı değerlendirilir [4]. Münster Üniversite Hastanesi'nde Maragno ve arkadaşları tarafından 2025 yılında yayımlanan bir çalışmada, glioblastoma tanısı alan hastaların sağ kalımını tahmin etmek üzere bir öngörü modeli tasarlanmıştır. Bu projede, hastaların O6-Metilguanin-DNA Metiltransferaz (MGMT) metilasyon durumu, yaş ve cinsiyet gibi değişkenlere odaklanılmış, üniversite bünyesindeki tümör merkezlerinde tedavi edilen toplam 218 hastaya ait retrospektif veriler kullanılmıştır [8]. Glioblastoma multiforme, yetişkinlerde en sık görülen malign beyin tümörüdür. MGMT geni 10. kromozomda (10q26) bulunur ve O6 pozisyonunda bulunan alkil gruplarını uzaklaştıran bir DNA onarım enzimi olan O-6-metilguanin-DNA metiltransferazı kodlar. Bu enzim, kemoterapi esnasında tedavinin etkinliğini sekteye uğratır. Eğer MGMT promotörü metillenir ise enzim üretimi durur [8]. Retrospektif verilerden alınan MGMT durumu, yaş ve cinsiyet bilgileri, yaşam süresi etiketlenerek, denetimli makine öğrenimi metodu regresyon ile eğitime tabi tutulmuş ve ortalama 12,65 ay hata payı, 0,001'den düşük p-değeri ve %7 açıklanan varyans oranı ile istatistiksel olarak anlamlı tahmin sonuçları elde edilmiştir [8].

Denetimsiz Öğrenme

Çok yoğun kaynak gerektiren veri setleri ile çalışıldığında, bütün verileri etiketlemek için fazla süreç gerektiğinden denetimsiz öğrenme yöntemine başvurulur. Bu metotta, veri kümelerinin arasındaki örüntüyü bulmak için bir ödül sistemi ya da veri setlerinde herhangi bir etiket bulunmamaktadır. Algoritmanın amacı, verilerdeki bilinmeyen yapıları, benzerlikleri ve gruplandırmaları keşfetmektir [7, 9]. Kümeleme (Clustering), hiçbir etiketi olmayan ve öncesinde

bir sınıfa ait olmayan veri örnekleri arasında benzerliklere göre kümeler oluşturmayı amaçlayan bir süreçtir. Kümeleme ve sınıflandırma arasındaki fark, önceden belirlenmiş sınıflar yokken, kaç küme oluşturulabileceğinin bile bilinmemesidir [9]. Gerçek dünya verilerinin boyutları genellikle çok büyüktür. Verilerin analizinde istatistiksel yöntemler bu yoğunluk karşısında zorlanmaktadır. Bu sebeple, makine öğrenimi sürecinin daha verimli olması için, tekrar eden verilerin önemli bir bilgi kaybı olmaksızın daha az değişken sayısına verimli bir şekilde indirgenmesini sağlayan matematiksel prosedürler kullanılır. Bu uygulanan prosedürlere boyut indirgeme teknikleri denilmektedir [9, 10].

2023 yılında Kanada'da Yamga ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, multimodal veriler kullanarak koronavirüsün (Covid-19) klinik fenotiplerini tahmin etmek ve aynı zamanda neden bu öngörüğü sağladığını açıklayarak doktorlar için modelin kullanımını artırmak amaçlanmıştır [11]. Koronavirüs teşhisiyle hastaneye yatırılan 547 hastanın verilerinin kullanıldığı çalışmada denetimsiz öğrenme metotları kullanılmış ve veriler etiketsiz olarak makine öğrenimine sokulmuştur. Bir hastayı bir gruba atamak için kullanılan Sınıflandırma ve Regresyon Ağacı (CART) adındaki model, sadece 2 ila 4 tane basit kural kullanarak, daha önce görmediği hastalarda bile %84 oranında yüksek bir isabet yakalamıştır [11].

Pekiştirmeli Öğrenme

Pekiştirmeli öğrenme metodu, eğitim sırasında ajanın deneyimlerinin sonucu olan ödül ve ceza yöntemlerini kullanarak şekillendirme esasına dayanmaktadır. Gelecekte alacağı ödülleri maksimize etmek ve cezaları ise minimize etmek amacıyla çalışır [7, 12]. Moore ve arkadaşlarının 2014 yılında yayımladığı çalışmada, pekiştirmeli öğrenme yöntemi kullanmışlardır. Araştırmada, propofol dozajlamasını kişiselleştirmek amacıyla Bispektral İndeks (BIS) verilerini temel alan kapalı devre bir sistem tasarlanmıştır. Algoritmanın başlangıçtaki 'tabula rasa' (deneyimsiz) durumundan kaynaklanabilecek hatalı dozajlama risklerini bertaraf etmek için model önce fizyo-patolojik simülasyonlar üzerinde eğitilmiştir. Bu bilgi birikimi 'sıfır risk' kuralıyla sağlıklı gönüllülere aktarılmıştır. Sonuçlar, yapay zekâ tabanlı bu kontrolün, anestezi derinliğini stabilize etmede klinik olarak kabul edilebilir düzeyde başarılı olduğunu göstermiştir [13].

Derin Öğrenme

Derin öğrenme yönteminde çok katmanlı yapay sinir ağı mimarileri kullanılmaktadır. Yapay sinir ağları gelen bilgiyi işleyerek ve çıktı sonuçlarını üreterek insan beynindeki nöron ağlarını simüle eden akıllı hesaplama sistemleridir. Bilgiyi depolama, kullanma ve işleme yetenekleri ile insan benzeri karar ve muhakeme süreçlerini taklit edebilir. Derin öğrenmenin temel özelliği, bu nitelik çıkarma evrelerinin insanlar tarafından manuel olarak tasarlanmamış olmasıdır. Aynı nöronlar gibi sinir ağları da yeterli uyaran (yani girdi) olduğunda

etkileşime girerler. Bu aktivasyon ağın tamamına yayıldığında uyaranlara karşı bir yanıt oluşturur. Bu şekilde derin öğrenme çok sayıda ham veri ile kendi kendine öğrenebilmektedir [14-17].

Derin sinir ağları girdi katmanı, gizli katmanlar ve çıktı katmanından oluşur. Sinir ağındaki katman sayıları arttıkça derin sinir ağları oluşur. Derin tabiri ağıdaki gizli katmanların sayısını ifade eder. Geleneksel bir sinir ağı 2 ya da 3 katman içerirken derin sinir ağları 100'e kadar katman içerebilir. Katman sayılarının artması, model performansını artırabilir [14, 16]. Nair ve ark. (2024) geliştirdiği CovMediScanX adlı derin öğrenme algoritması, göğüs röntgenleri üzerinden COVID-19 teşhisini amaçlamaktadır. Özel tasarım bir evrişimli sinir ağı (CNN) kullanan çalışma, test setinde %94,32'lik bir genel doğruluk oranına ulaşmıştır. Modelin pozitif vakaları belirlemedeki kesinlik değeri %73 ve duyarlılık değeri %84 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, klinik karar destek mekanizmalarında hala geliştirilmeye ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır [18].

Doğal Dil İşleme

İnsanların aralarında anlaşabilmek için kullandığı dile doğal dil denir. Doğal Dil İşleme, bilgisayarların doğal dili anlayıp, işleyip faydalı çıktılar oluşturmasını sağlayan yapay zekâ alanıdır. Kısacası, bilgisayar dili ile doğal dil arasında bir köprü oluşturmaktır. Doğal Dil İşleme günlük yaşamda ve sağlık uygulamalarında karşımıza örneğin; zararlı elektronik posta filtreleri, makine çevirileri, akıllı asistanlar ve sesi yazıya çevirme vb. şeklinde çıkmaktadır [19-21].

Metin analizi, duygu analizi

Metin Analizi, büyük metin verilerinden istatistiksel yöntemler, makine öğrenmesi, derin öğrenme ve doğal dil işleme gibi hesaplamalı yaklaşımlarla anlamlı bilgilerin çıkarılması ve yorumlanması sürecidir [21, 22]. Günlük dilin anlaşılmasındaki en büyük zorluklardan biri, metindeki anlamın karmaşıklıklaşması ve dil modelinin anlam belirsizliği içine düşmesidir. Buna Belirsizlik (ambiguity) denir. Örneğin, farklı anlamlara gelen eş sesli veya mecazi anlamda kullanılan kelimeler bu karmaşayı yaratır. Dilin gramer yapısını, özne, nesne ve yüklem gibi mantıksal düzenini ayırtıran ve çözümleyen algoritmalar ise sözdizimsel analiz metodunu kullanır [21].

Modelin metni anlamasını zorlaştıran bu durum, çözüm olarak bağlam temelli işleme alanını ortaya çıkarır. Bağlam işleme, söylem analizi ve pragmatik analiz ile yapılır. Doğal dil işlemede yapay zekânın en çok zorlandığı kısımlar genellikle bağlamsal çözümleme süreçleridir [21]. Söylem Analizi, cümle düzeyinin ötesine geçerek kelimeler ve cümleler arasındaki bağı inceler. Örneğin, bir metindeki zamirlerin kime/neye atıf yaptığını bulmak bu analizin kapsamındadır [21].

Pragmatik Analiz ise, söylenenden çok söylenmek istenene odaklanır. Örneğin, saatin kaç olduğunu soran birine cevap vermek yerine, kişinin aslında neden geç kaldığını ima ettiğini anlamak gibi [21]. Duygu Analizi ise analiz ettiği metinlere belli duygu puanları vererek olumlu, olumsuz veya nötr bir anlam içerip içermediğini araştırır. Ancak bu durum, bir bilgisayarın metnin içerdiği alay, ironi ve ima gibi doğal dilin karmaşıklığından dolayı üstesinden gelmesi zor bir durumdur [20, 21].

Büyük Dil Modelleri (LLM) ve Yön-Tabanlı Duygu Analizi (ABSA) yöntemlerini entegre edildiği 2024 yayın tarihli Alkhnbashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çevrimiçi tıp forum sitesi olan patient.info'dan, hastaların sağlık hizmetleri ve tedaviler hakkındaki deneyimlerini paylaştığı yaklaşık 15.000 girdiden oluşan bir veri kümesi toplanmış ve kullanılmıştır. Çalışma sonucunda, geri bildirimlerde yaygın olan yedi farklı yön türünün ve bunlara karşılık gelen duygu değerlerinin derin öğrenme modelleriyle etkili bir şekilde tahmin edilebildiği ortaya konmuştur [23].

Chatbotlar, dil modelleri

Chatbotlar insanlar ve makineler arasındaki iletişimi kolaylaştırmak için doğal dili anlayarak uygun yanıtlar üretmek üzere tasarlanmıştır. Bu sistemler, basit soru yanıtlama sistemleri gibi önceden tanımlanmış kurallar çerçevesinde hareket edebilirken, aynı zamanda her konuşma sonrası yeni bir şeyler öğrenme ve yanıtlarının kalitesini geliştirme yeteneklerine de sahiptirler [21].

MIT laboratuvarlarında 1966 yılında geliştirilen ELIZA isimli psikolog chatbot, sınırlı da olsa insan konuşmalarını simüle edebilen makinelerin ilk örneği olarak kabul edilir. Günümüzdeki sohbet botları, büyük dil modelleri (Large Language Models, LLM) ile eğitilmiş yüksek kapasiteli modellerdir. Generative Pre-trained Transformer (GPT) gibi mimarilerin ortaya çıkmasıyla yapay zekânın ilerlemesi bambaşka bir sürece girmiştir. Modern chatbotlar doğal dil işleme, makine öğrenimi ve derin öğrenme ile çalışır; sadece kurallara uymakla kalmayıp serbest metin ifadelerini ve bağlamını anlayıp dinamik ve kişiselleştirilmiş yanıtlar üretebilmektedir [24-26].

Cui ve arkadaşlarının 2025 yılında Frontiers in Psychiatry dergisinde yayımlanan makalesine göre, erken, geniş çaplı ve hızlı öz yardım müdahaleleri sağlayan bir chatbot geliştirilmiştir. ChatGPT-4 üzerinden geliştirilen bu model, intihar düşüncesi yaşayan bireylere psikolojik kriz müdahale yöntemleriyle anında yanıt sağlamaktadır. Geliştirilen chatbot'un, kullanıcı arayüzü çalışabilirliği, etkileşim deneyimi, duygusal destek, müdahale etkinliği, güvenlik ve gizlilik ile genel memnuniyet açısından yüksek etkililik ve kaliteye ulaştığı raporlanmaktadır [27]. Sonuç olarak çalışma, yapay zekânın kriz yönetimindeki potansiyelini ortaya koyarken, etik güvenlik bariyerlerinin ve denetimli kullanımın hayati önemini de vurgulamaktadır.

Klinik metinlerden bilgi çıkarımı

Klinisyenlerin karar verme süreçlerinde; hastanın mevcut durumu, olası teşhisler ve tedavi seçenekleri üzerinde radyoloji raporları, sağlık kayıtları, genomik veriler, tıbbi görüntüler ve laboratuvar sonuçları gibi veriler büyük önem taşımaktadır. Ancak, her geçen gün katlanarak artan bu sağlık verisi yığınının etkili bir şekilde işlenmesi ve kullanılması oldukça zorlu bir süreçtir [28].

Elektronik Sağlık Kayıtları (ESK), bünyesinde çeşitli veri türleri ve sağlık hizmetlerini barındıran tıbbi bilgi depolarıdır. Yapay zekânın sağlık sektörüne adaptasyonu, ESK'ler sayesinde hızla ilerlemektedir. Başlangıçta yalnızca hasta bilgilerini arşivlemek için kullanılan ESK'ler, günümüzde derin öğrenme uygulamalarının temel veri kaynağı haline gelmiştir. ESK'ların bu alanda kullanılması, kişiselleştirilmiş ve daha doğru klinik karar desteği sağlayarak sağlık hizmetlerinin etkin bir şekilde sunulmasına olanak tanır [29, 30]. ESK'ların içinde yer alan mevcut raporların serbest metinleri, karmaşık tıbbi terimler ve detaylı bilgiler içeren heterojen bir yapıdadır. Hastalara doğru teşhis koymak ve uygun tedavi planları oluşturabilmek için bu metinlerin anlamlı bilgilerin çıkarılmasına olanak verecek şekilde standart bir formata dönüştürülmesi gerekmektedir. Günümüzde doğal dil işleme teknikleri ile bu zorluğun üstesinden gelinebilmektedir [30].

Elektronik Sağlık Kayıtlarının yapılandırılması ile ilgili BMC Medical Research Methodology dergisinde 2025 yılında Gu ve arkadaşları tarafından bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada ESK'larda bulunan yapılandırılmamış sağlıkla ilgili sosyal belirleyicileri doğru ve standart hale getirilmiş şekilde çıkarmayı amaçlanmıştır. Araştırmada sekiz adet açık kaynaklı büyük dil modeli kullanılmış, bunların arasından openchat_3.5 modeli ek bir eğitim almaksızın diğer modelleri geride bıraktığı görülmüştür. Bu çalışma sonucunda, büyük dil modellerinin klinik metinlerden bilgi çıkarımında geleneksel yöntemlere oranla çok daha etkili ve ölçeklenebilir araçlar olduğu ve bu sayede klinik araştırmaları ve popülasyon sağlığı yönetimini ileri taşıyacağı anlaşılmaktadır [31].

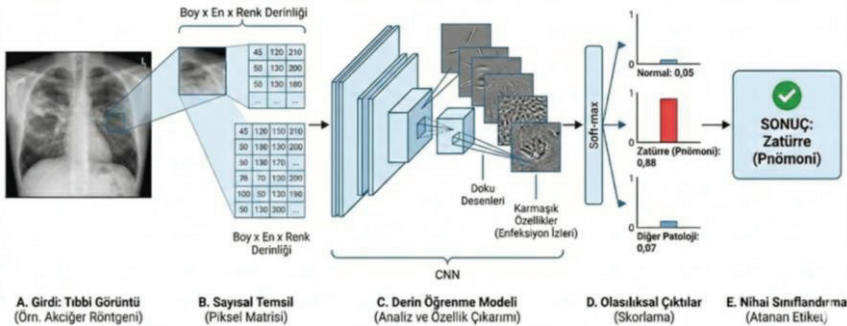
Bilgisayarlı Görü

Bilgisayarlı görüş, makineler verilen sayısal verilerden görüntüleri tanımak ve anlamlandırmak üzere kullanılan bir teknolojidir. Girdi verilerini; nesne tanımlama ve yüz tanımanın yanı sıra sınıflandırma, izleme ve algılamayı doğru bir şekilde sağlamak için geometri, lineer cebir, olasılık ve istatistik kuramı, türevsel denklemler, çizge kuramı ile makine öğrenimi ve derin öğrenme metodlarından yararlanır. Özellikle derin öğrenmenin ortaya çıkmasıyla, Evrişimli Sinir Ağlarının (CNN'lerin) sıkça kullanıldığı bilgisayarlı görüş teknolojileri son on yılda önemli ölçüde pozitif ivme kazanmıştır. Bilgisayar, yapay sinir ağları ile tıpkı bir yapbozun parçalarını birleştirir gibi katmanlar hâlinde işleyerek anlamlı çıktılar elde eder. Modelleri eğitmek için algılanacak nesnenin her özelliğini manuel olarak tanımlamak yerine, modeller aynı verinin

birçok örneği ile beslenerek nesneleri derin sinir ağları katmanları sayesinde kendisi öğrenir ve anlamlandırır [32-34].

Görüntü sınıflandırma

Görüntü sınıflandırması, bilgisayarlı görü sistemlerinden beklenen temel görev olup, bir görüntüdeki nesneleri analiz ederek onu önceden tanımlanan etiket sınıfına ataması sürecidir. Bilgisayar görüntüleri, resmin çözünürlüğüne bağlı olarak en x boy x renk derinliği şeklinde sayısal olarak temsil edilen, üç boyutta bir piksel değerleri dizisi halinde işler. Derin öğrenme yöntemiyle bilgisayar, her pikselin renk yoğunluğunu analiz eder. Piksel gruplarının oluşturduğu desenleri, dokuları ve karmaşık özellikleri tespit eder ve 0 ile 1 arasında olasılık vererek nihai sonuç elde eder. Bu çıktılar, önceden belirlenmiş sınıflar kümesinden olasılıksal benzerlik temelinde bir sınıfı temsil eden tahmin yaparak atama yapar. Şekil 1’de sunulan akciğer röntgeni modelinde, derin öğrenme algoritmalarının piksellerden nasıl çıkarım yaptığı ve görsel veriyi önceden tanımlanmış patolojik sınıflara hangi olasılık değerleriyle atadığı şematize edilmiştir [35, 36].



Şekil 1. Sağlık Alanında Derin Öğrenme Tabanlı Görüntü Sınıflandırma Süreci.

(A) Girdi olarak alınan tıbbi görüntü (Akciğer Röntgeni). (B) Görüntünün bilgisayarın işleyebileceği sayısal piksel matrislerine dönüştürülmesi. (C) Derin öğrenme modelinin piksel yoğunluklarını analiz ederek desen ve doku özelliklerini çıkarması. (D) Önceden belirlenmiş hastalık sınıfları için modelin ürettiği olasılık (benzerlik) skorları. (E) En yüksek olasılık skoruna sahip etiketin nihai tanı sınıfı olarak atanması.

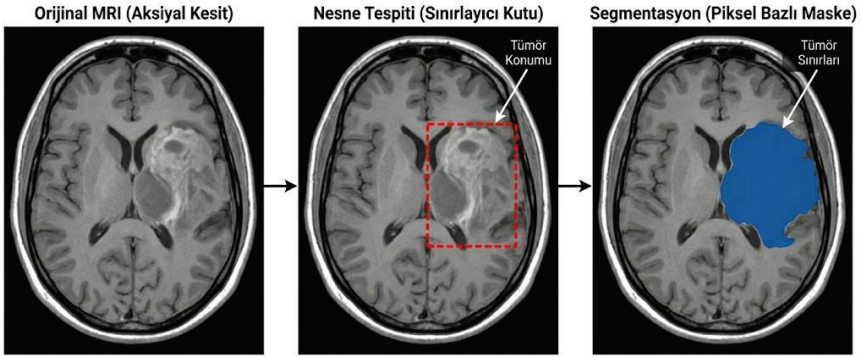
Sınıflandırma metotları kullanılan yaklaşım ve analiz birimine göre piksel tabanlı görüntü sınıflandırması ve nesne tabanlı sınıflandırma yöntemleri olarak ikiye ayrılır. Piksel tabanlı sınıflandırmada, görüntüdeki piksellerin spektral imzalarına göre sınıf etiketlerine atama gerçekleştirilir. Bu sınıflandırmada maksimum olabilirlik, destek vektör makineleri, karar ağaçları ve sinir ağları gibi çeşitli metotlar kullanılmaktadır. Bu yöntem, radyoloji ve patoloji görüntülerinde belirli patolojilerin tespiti ve ön analiz amaçlı segmentasyonu gibi alanlarda yaygın olarak kullanılır [37]. Nesne tabanlı sınıflandırma, bitişik pikselleri nesneler halinde gruplandırarak onları spektral ve bağlamsal

özelliklerine göre sınıflandırır. Evrişimli sinir ağlarının, nesne tabanlı sınıflandırmada karmaşık hesaplamaların yapılmasına büyük katkısı vardır. Nesne tabanlı yöntemler, piksel tabanlı yöntemlere nazaran yüksek doğrulukta, daha az güdültü ile, mekânsal bağlamı da hesaba katma yeteneğine sahiptir [38].

Sugimori ve arkadaşları tarafından 2021 yılında derin öğrenme tabanlı bir karşılaştırma çalışması yayınlanmıştır. Çalışmada; Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA) spirometrik şiddetini (GOLD sınıfları) Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri üzerinden tahmin etmek amaçlanmıştır. Evrişimli sinir ağlarına (CNN) girilen ham ve ön işlemeli görüntüler karşılaştırılmıştır. Çalışmada ön işlemeli görüntülerin, ham görüntülere oranla sınıflandırma başarısını anlamlı düzeyde artırdığı belirlenmiştir. Bu bulgu, patolojik yapıların görsel olarak düşük atenüasyon alanı segmentasyonu yapılması, CNN modellerinin klinik evreleme kabiliyetini optimize ettiğini göstermektedir [39].

Segmentasyon, nesne tespiti

Nesne tabanlı görüntü analizi, temel olarak görüntü segmentasyonu ile başlar. Yapılan segmentasyon işleminin kalitesi, ardından gelecek sınıflandırma sonuçlarını önemli ölçüde etkilediğinden, görüntü analizi için kritik öneme sahiptir. Segmentasyon, bilgisayarın homojen nesneler elde etmek için benzer pikselleri bir araya toplayarak anlamlı bölgeler oluşturmasıdır. Görüntünün karmaşıklığını azaltan bu yöntem, sonraki işlemlerin analizini kolaylaştırır. Segmentasyonun en büyük faydası, binlerce piksel ile çalışmak yerine bunları birleştirerek heterojen dağılımı en düşük seviyede tutması ve böylece hesaplama maliyetlerini düşürmesidir. Her piksel için etiketler çıkarılır ve bu etiketlere dair tahminler yaparak çıkarımlarda bulunur. Segmentlere etiketler atanarak ayrılmış bölgeler nesneleri ifade eder; bunlar aynı etikete sahip gruplaşmış piksellerdir. Tespit edilen nesneler, sınırlayıcı kutucuklar içinde görüntü üzerinde işaretlenerek konumlandırılır. Nesne tespiti tespit edilen nesnenin etrafını sınırlayıcı bir kutu içine alarak görselleştirir, segmentasyon nesnenin tam sınırlarını belirler (Şekil 2) [37, 40-44]. Şekil 2 de en solda ham aksiyel MR kesiti, hedeflenen bölgenin sınırlayıcı kutu (bounding box) ile konumlandırıldığı görülmektedir. Ortada nesne tespiti aşaması ve benzer piksellerin kümelenerek nesne sınırlarının piksel hassasiyetinde belirlendiği segmentasyon (maskeleme) işlemi görülmektedir. En sağda ise segmentasyon, heterojen veri yığını anlamlı ve homojen alt bölgelere ayırarak öznetelik çıkarımı için kesin sınırlar sunmaktadır.



Şekil 2: Tıbbi görüntü analizinde piksel bazlı segmentasyon süreci

Nesne tespiti ve görüntü segmentasyonu, yalnızca iki boyutlu (mekânsal) analizde değil, aynı zamanda video analizinde zamansal segmentasyon görevlerinde de kritik rol oynar. Bu bağlamda, Zhang ve arkadaşlarının 2021 yılında yayımladığı çalışma, bilgisayarlı görüşün karmaşık insan davranışlarını otomatik olarak izleme yeteneğini göstermektedir. Bu çalışmada, Acil Servis travma resüsitasyonundaki beş fazı otomatik olarak takip edebilen bir sistem geliştirilmiştir. Bu aşamalar şöyle ifade edilmiştir: Varış öncesi, birincil değerlendirme, ikincil değerlendirme, ikincil değerlendirme sonrası ve hasta ayrılışı. Hasta gizliliği ve mahremiyeti açısından çalışmada standart RGB kameralar yerine derinlik videoları kameraları kullanılarak hastaların yüzü gizlenmiştir. Toplam 150'si eğitim, 33'ü test videosu olmak üzere 183 video kaydı alınmıştır [45].

Daha öncesinde yapılan benzer çalışmalardan farklı olarak, RLO (Azaltılmış Uzun Süreli İşlem) adını verdikleri yöntem ile son 32 saniye yerine son 320 saniye verilerini analiz edebilmeleri, müdahalenin hangi aşamada olduğunu anlamak için uzun süreli bağlamı yakalamalarını sağladı. Ayrıca kullandıkları bir diğer yöntem olan PG (İlerleme Kapısı) ile de video süresini baz alarak modelin benzer aşamaları karıştırmasının önüne geçildi. Eğitilen model, travma odasındaki hastaların hangi aşamada olduğunu %91 doğruluk skoru ile tespit ederek daha önce yapılan çalışmalardan daha yüksek bir başarı göstermiştir [45]. Çalışmadaki bu sistem, sadece retrospektif bir analiz aracı değil, aynı zamanda tıbbi ekibe anlık geri bildirim sağlayabilecek bir karar destek mekanizması potansiyeline sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Tıbbi görüntü analizi

Tıbbi görüntü analizi, uzman iş yükünü azaltma, erken teşhis ve erken tedavi gibi alanlarda yaygın olarak kullanılır. Görüntü segmentasyonu, bilgisayar destekli tanı sistemlerinde kritik rol oynar; MR, BT, PET gibi tıbbi görüntülerdeki piksellerin (2D) ya da voksellerin (3D) etiketlenmesini sağlayarak organ ve lezyonların doğru tespiti mümkün olur. Geçmişte kural tabanlı algoritmalar kullanılırken, günümüzde evrişimli sinir ağları ile çalışan derin öğrenme modelleri

klirik uygulamalarda standart haline gelmiştir. Segmentasyon sonucunda tümör veya lezyon tespit edildiğinde, türü aynı modelde veya ayrı bir sınıflandırıcı ile belirlenir. Sınıflandırma işlemi, hastalığın varlığının tespiti ve tümör ya da lezyonun türünün saptanması aşamasıdır. Bu alanda derin öğrenme en sık kullanılan yöntemdir; özellikle görüntü tabanlı sınıflandırmada evrişimli sinir ağları üstün performans sağlar [37].

Yüksek kaliteli görüntüler, bilgisayar destekli tanı sistemleri ve doktorların teşhis güvenilirliğini artırır. Ancak zaman kısıtları, düşük doz protokolleri veya donanımsal sınırlamalar nedeniyle görüntüler gürültülü, düşük çözünürlüklü veya artefaktlı olabilir. Bu sorunu çözmek için görüntü post-processing teknikleri (gürültü giderme, süper çözünürlük, kontrast iyileştirme) uygulanır. Günümüzde derin öğrenme tabanlı yöntemler bu alanda klinik olarak kabul görmüş çözümler ve görüntüyü segmentasyon, sınıflandırma gibi işlemler için daha uygun hale getirmektedir [37, 46].

Akciğer kanseri teşhisinde BT görüntüleme altın standarttır. Ancak akciğer nodüllerinin değerlendirilmesinde geleneksel derin öğrenme modelleri, bazı sınırlılıklar gösterebilmektedir [47]. Özdemir ve arkadaşları 2025 yılında yayınladıkları çalışmada bu zorluğu aşmak için evrişimli sinir ağları (CNN) ile vizyon transformatörleri (ViT) prensiplerini entegre eden hibrit bir derin öğrenme modeli geliştirmiştir. Model, InceptionNeXt blokları ile çok ölçekli özellik çıkarımı yaparken, grid ve block dikkat mekanizmaları ile radyolojik olarak anlamlı bölgelere odaklanır [47]. Sadece 18,1 milyon parametre ile hafif ve ölçeklenebilir yapısı, modeli erken akciğer kanseri tespiti için verimli ve klinik ortamlara uygun hale getirerek uygulanabilirliğini artırır. IQ-OTH/NCCD veri setinde %99,54 doğruluk, Chest CT veri setinde %98,41 doğruluk elde edilmiştir. Bu sonuçlar, modelin adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom gibi alt tipleri ayırt etmede üstün performans gösterdiğini ortaya koymaktadır [47].

Uzman sistemler

Uzman sistemler, uzman insan bilgisini depolayan ve karar verme sürecinde bu bilgiyi kullanarak çözümler üreten yapay zekâ tabanlı bilişim sistemlerinin bir türüdür. Bu sistemler; bilgi tabanı, çıkarım mekanizması ve kullanıcı arayüzü olmak üzere üç temel bileşenden oluşur. Günlük yaşamdan kurumsal yazılımlara kadar birçok alanda kararları destekler. Uzmanlar için yardımcı kaynak olarak hizmet ederken, uzman olmayanlar için doğrudan karar verici olabilir. Tıpta teşhis koyma, cihaz verilerinin yorumlanması ve hata tespiti gibi alanlar, uzman sistemlerin en başarılı kullanım örneklerindendir. Ancak akıl yürütme ve öğrenme yetenekleri sınırlıdır. Bu nedenle etkinliği, uzmandan alınan bilginin eksiksiz ve doğru bir şekilde sisteme aktarılmasına bağlıdır [2].

Kural tabanlı sistemler

Kural tabanlı uzman sistemler, önceden yazılmış bir dizi kural kullanan temel yapay zekâ sistemleridir. Diğer yapay zekâ modelleri gibi veriden otomatik öğrenme mekanizmalarına sahip değildirler. Kurallar, büyük ölçüde insan uzmanlarının bilgisine dayanarak oluşturulur. Kurallar tam ve doğru bir şekilde belirlendiğinde, kural tabanlı sistemlerin vereceği kararlar uzman düzeyinde, insan kararlarına yakın doğrulukta sonuçlar üretebilir [2, 3].

Doğru oluşturulmuş kural tabanlı sistemler neden-sonuç ilişkisine göre çalıştıkları için diğer makine öğrenimi modellerine kıyasla çok daha hızlıdır ve çıkarım süreçlerinin mantıksal tutarlılığı garanti altındadır. Ayrıca, diğer yapay zekâ türlerine göre çok az miktarda ve basit veriyle çalışabilirler. Bu özellikleri sayesinde, özellikle veri miktarının sınırlı olduğu klinik senaryolarda avantaj sağlarlar [2, 3]. Ancak kural tabanlı sistemlerin çalışma mantığı kesin olduğundan öğrenme yetenekleri yoktur; bu nedenle yeni kurallar eklemek maliyetli ve zaman alıcı bir süreç olabilir. Ayrıca, karmaşık ve belirsiz klinik durumlarda kural sayısının hızla artması sistemin ölçeklenebilirliğini sınırlar [2, 3].

Ahmed ve arkadaşları (2021) klasik makine öğrenimi modellerinden farklı olarak "uzman sistem" (expert system) mantığını modern optimizasyonla birleştiren bir çalışma yapmışlardır. Makalede Covid-19 pandemisi sırasında hastanelerde kritik ve kritik olmayan hastaların doğru ve hızlı bir şekilde tespit ederek oluşan yoğunluğun önüne geçilmesi, kaynakların daha etkili kullanımı ve ölüm oranlarının düşürülmesi amaçlanmıştır. "Evrimsel İnanç Kural Tabanlı Klinik Karar Destek Sistemi" ismini verdikleri bu uzman sistem, bilgi tabanlı ve veri güdümlü yaklaşımların avantajlarını tek bir çerçevede birleştirmektedir. Sistem, hastanın durumunun analizi için hastalığın en etkili belirteçleri olan üç adet kan testi sonucunu kullanır: Laktik dehidrojenaz (LDH), lenfositler ve yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP) [48]. Bu uzman sistem, doktorlar tarafından oluşturulmuş kurallar çerçevesinde çalışmaktadır. Fakat doktorların başlangıçta verdiği kurallar tam doğru olmayabileceğinden, değiştirilmiş diferansiyel evrim verdikleri algoritma sayesinde gerçek hasta verileri ile kurallar optimize edilmiştir [48]. Toplam 485 Covid-19 hastasının verileri kullanılarak yapılan deneylerle test edilmiştir. Yapılan testlerin sonucunda, modelle 0.954 doğruluk, 0.923 duyarlılık ve 0.959 özgüllük elde edilmiştir. Bu sonuçlar, kural tabanlı sistemlerin uygun optimizasyon yöntemleriyle desteklendiğinde klinik karar destek süreçlerinde yüksek performans sağlayabileceğini göstermektedir [48].

Klinik karar destek sistemlerinin ilk versiyonları

1960'ların sonlarına doğru, sağlık alanında bilgisayarların teşhis ve tedavi süreçlerine yardımcı olabileceği fikri ortaya çıkmaya başladı. O zamanlar oluşturulan ilk sistemler, doktorların ve hemşirelerin karar verme süreçlerini kolaylaştırmak ve insan hatalarını azaltmak için "Uzman Sistemler" olarak biliniyordu. Bu sistemlerin temel amacı, bilimsel veri tabanlarında bulunan

algoritmalar ve kurallar yoluyla hastaya en uygun teşhisi veya tedaviyi sunmaktı [49, 50].

Erken dönem klinik karar destek sistemleri (KKDS'ler), doktorun görevini yerine geçmek yerine, karar verme sürecine yardımcı olan etkileşimli araçlar olarak tasarlanmıştır. Klinik verileri ve hasta bilgilerini kullanarak mantıksal çıkarımlar yapmış ve olası teşhisler veya tedaviler için öneriler üretmiştir. Bu sistemlerin nihai amaçları, mevcut verileri analiz ederek ve bilgileri organize ederek en iyi öneriyi ya da tahminlemeyi oluşturmaktı [49, 50]. Caduceus ve DeDOMBAL (LEEDS Abdominal Ağrı Sistemi) gibi projeler, bu erken sistemlerin somut örnekleridir. 1970'lerde başlayan bu çalışmalar; Internist Projesi gibi hastalıkların hızlı teşhisi, kan siparişi ve ameliyat öncesi antibiyotik kullanımı gibi pratik klinik yönetim süreçlerinde karar destek teknolojilerini kullanmaya başladı [49]. Bu uygulamalar, teşhis doğruluğunun artırılması ve mevcut kaynakların daha verimli kullanılmasını sağlamayı amaçlamaktadır. Bu nedenle, yapay zekâ destekli sağlık sistemlerinin temelini oluşturan KKDS fikri, çağdaş sağlık bilişiminin önünü açtı [49, 50].

Planlama ve Karar Verme Sistemleri

Yapay zekâ tabanlı karar destek sistemleri, sağlık, finans, üretim ve lojistik, çevre yönetimi gibi önemli alanlarda karmaşık karar verme süreçlerini kolaylaştırmak ve otomatikleştirmek için geliştirilmiştir. Bu sistemler; belirsizlik, çok amaçlı optimizasyon ve dinamik karar verme problemlerinin çözümünde özellikle etkilidir. Sağlık sektöründeki geleneksel planlama yöntemlerinin olduğu ortamlarda, bu sistemler verimliliği artırmayı, randevu iptallerini azaltmayı, kaynakları optimize etmeyi ve hastaları memnun etmeyi amaçlar. Bununla birlikte, veri kalitesi, adalet ve hesap verebilirlik gibi yönetim ve etik konuları, bu sistemlerin sürdürülebilir ve sorumlu bir şekilde geliştirilmesini gerektirir. Gelecekteki yapay zekâ tabanlı karar destek sistemleri tasarımlarında disiplinlerarası iş birliği, etik denetim ve kurumsal yönetim süreçleri kritik belirleyiciler olacaktır [51, 52].

Yapay zekâ tabanlı optimizasyon

Yapay zekâ tabanlı optimizasyon, daha akıllı çözümler bulma çabasıdır. Yapay zekâ, insan düşünce ve davranışlarını veya doğadaki dinamikleri taklit ederek etkili çözümler sunar. En basit ifadeyle optimizasyon, mevcut kaynaklar dahilinde en iyi veya en uygun çözümü bulma çabasıdır. Örneğin, bir şirketin kârını en yükseğe çıkarmak veya üretim maliyetlerini en aza indirmek optimizasyonun hedeflerinden bazılarıdır. Geçmişte bu tür sorunları çözmek için geleneksel yöntemler kullanılıyordu; ancak günümüzdeki sorunların karmaşıklığı arttıkça bu eski yöntemler yetersiz kalmaya veya istenen düzeyde verimlilik sağlayamamaya başladı. Yapay zekâ bu noktada, optimizasyon sorunlarına daha etkili, hızlı ve sürekli çözümler sunarak gücünü gösterdi. Bu sayede, matematiksel

olarak formüle etmesi bile zor olan karmaşık sorunların çözümü mümkün hâle gelmiştir [53-55].

Doğal olaylar ve canlıların davranış biçimleri, bu zeki optimizasyon tekniklerinin temelini oluşturur. Matematiksel ve mantıksal yaklaşımlar algoritmaların temelini oluşturur. Algoritmalar, örneğin arıların yiyecek arama davranışı (sürü zekâsı), bakterilerin hareketleri veya canlıların nesilden nesile aktarılan kalıtsal süreçleri (genetik algoritmalar) gibi doğa olaylarını modelleyerek yapılır. Bu algoritmalar, çözüm ararken öğrendiklerini kullanma ve kendi başlarına karar verme yeteneğine sahiptir [53-55]. Nunes ve arkadaşlarının 2025 yılında yaptığı sistematik araştırmanın amacı, yapay zekânın hastaneye yatış tahmininde nasıl kullanıldığını değerlendirmektir. Aynı zamanda sağlık hizmetlerindeki hasta akışını ve kaynak dağıtımını nasıl optimize ettiğini incelemektedir. 2019 ile 2024 yılları arasında yayınlanan 18 farklı çalışma incelenmiştir. Bu çalışmaların incelenmesi hastanelerin artan taleplerle, acil servislerdeki aşırı kalabalıklarla ve kaynak kısıtlamalarıyla başa çıkmasına yardımcı olmak için yapay zekâ uygulamalarını içeren PRISMA kılavuzlarına uygun olarak yapılmıştır. Derin öğrenme ve doğal dil işleme gibi yapay zekâ teknikleri, incelenen araştırmaların çoğunda acil servis ortamına odaklanmıştır. Sonuçlar, yapay zekâ tabanlı modellerin geleneksel yöntemlere kıyasla çok daha başarılı olduğunu raporlanmaktadır. Hastanelerde hasta akışı ve kaynak dağıtımı, bu yapay zekâ uygulamalarının bir sonucu olarak önemli ölçüde iyileştirilmiştir. Bu uygulamalar, yatak doluluk oranlarını optimize etmeyi, önlenebilir hastaneye yatışları önemli ölçüde azaltmayı ve acil servislerde bekleme sürelerini ve kalabalığı önemli ölçüde azaltmayı sağlamıştır. Bazı araştırmalar, ortalama bekleme süresinin %40'ına varan bir azalma olduğunu göstermiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, yapay zekâ hastane operasyonlarını daha hızlı, verimli ve güvenilir hale getirme potansiyeline sahiptir [56].

Tedavi planlama, kaynak yönetimi

Yapay zekânın tedavi planlama süreçlerinde yarattığı dönüşümü incelemek, modern tıbbın geleceğini anlamak açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle radyoterapi gibi karmaşık tedavi disiplinlerinde, manuel tedavi planlaması; planlayıcının uzmanlığına ve deneme-yanılma yöntemine bağlı olduğu için saatler, hatta günler sürebilen zahmetli bir süreçtir. İşte bu noktada yapay zekâ devreye girer. Makine öğrenmesi algoritmaları, hastanın tıbbi geçmişi, görüntüleme verileri ve laboratuvar sonuçları gibi devasa veriyi saniyeler içinde analiz edebilir. Bu analiz yeteneği, teşhis sürecini hızlandırmakla kalmaz; aynı zamanda insan hatası oranını da en aza indirerek daha tutarlı ve güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlar. Yapay zekâ, olasılık temelli arama ve optimizasyon stratejileri hastaların genetik bilgileri ve tümör biyobelirteçleri gibi bireysel özelliklerine göre özelleştirilmiş tedavi planları sunarak tedavi kalitesini artırır. Plan yapma süresini başarılı bir şekilde kısaltan yapay zekâ, klinik personelin planlama sonrası görevlere daha fazla zaman ayırmasına imkân tanır [1, 57-59].

Yapay zekâ, sadece klinik planlama değil; aynı zamanda kaynak yönetimi ve sağlık hizmetleri operasyonlarının verimliliğinde de kritik bir rol üstlenmektedir. Sağlık kurumlarında yaşanan yoğun iş yükü ve zaman kısıtı göz önüne alındığında, tekrarlayan görevleri otomatikleştirerek verimlilik artışı sağlar. Bu durum, personel üzerindeki yükü hafifleterek maliyetlerin düşürülmesine yardımcı olur. Yönetimsel süreçlerde yöneticilere destek sağlamak amacıyla geliştirilen yönetsel karar destek sistemleri, mali kaynakların, personel ve kaynak zamanlamasının yönetiminde rol alabilir. Hastaneler, yapay zekâ algoritmalarını kullanarak hasta kabul oranlarını tahmin edebilir ve bu sayede yatak tahsisi, personel planlaması ve tıbbi tedarik zinciri yönetimini optimize ederek aşırı kalabalığı önleyebilir. Klinik Karar Destek Sistemleri ise genel olarak kaynak ve zaman tasarrufu sağlamaktadır. Hatta pandemi döneminde dahi bu teknoloji, hasta akışını ve kaynak kullanımını öngörmek için kullanılarak sağlık hizmetlerinin daha entegre ve düşük maliyetlerle sunulmasına katkıda bulunmuştur. Sonuç olarak yapay zekâ, hekimi bürokrasiden kurtararak hastaya daha fazla zaman ayırmasını sağlayan güçlü bir araçtır. [1, 50, 57-59].

Heilemann ve arkadaşları tarafından 2025 yılında yayımlanan çalışmada oluşturulan sistemin temel amacı, günümüzde kanser tedavisinin önemli bir parçası olan radyoterapi talebine yanıt verebilmek ve tedavilerin hızlı şekilde planlanabileceği, hastanelerin maliyetini kontrol altında tutabilecekleri bir tedavi planlama sürecini hızlandırabilmektir. Araştırmacılar, bu sürecinde planlamacıların beceri ve zamanına aşırı bağımlı olan geleneksel, yavaş planlama yazılımlarına olan ihtiyacı en aza indirmeyi hedeflemiştir. Bu hedefe ulaşmak için, tümör belirlendikten hemen sonra başlayıp, planın incelenmesinden önce biten, tamamen otomatik bir sistem geliştirilmiştir. Bu sistemde, arka arkaya çalışan iki farklı yapay zekâ programı kullanılmıştır. Birinci yapay zekâ, radyasyonun hastanın vücudunda nereye ve ne kadar gideceğini gösteren bir doz dağılımı oluşturur. İkinci yapay zekâ ise bu haritayı alarak, radyasyon tedavi cihazının uygulaması için gerekli olan tüm ayarları tahmin ederek, makinenin hemen okuyabileceği, klinik olarak uygulanabilir bir tedavi talimat dosyası hazırlar. Lokalize prostat kanseri olan 276 hastanın verileriyle eğitilen ve 151 bağımsız veri seti üzerinde test edilen bu sistem, hiçbir insan müdahalesi olmadan planları ortalama 38 saniye gibi şaşırtıcı kısa bir sürede üretti. Sonuç olarak, üretilen planlar, kanserli bölgenin yeterli dozu alması şartını %100 oranında karşılamıştır. Ayrıca bu planlar, mesane veya rektum gibi risk altındaki hassas organları koruma gerekliliklerinin büyük bir çoğunluğunu yerine getirmiş ve rastgele seçilen planlar üzerinde yapılan güvenlik kontrollerinde klinik kabul kriterlerini karşılayarak, güvenle uygulanabilir olduklarını kanıtlamıştır [60].

KAYNAKLAR

1. ÇAKIR KIYMAZ, Y., *Yapay Zeka ve ChatGPT Nedir; Tıbbi Nasıl Girdi ?* Vol. <https://web.archive.org/web/20251102080440/https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2025/07/10.00-10.30-YASEMIN-CAKIR-KIYMAZ.pdf>. 2025, Sivas, Türkiye: Klimik (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği).
2. Yıldız, D., *BİLGİ YÖNETİMİNDE KURAL TABANLI UZMAN SİSTEM GELİŞTİRME ADIMLARI VE BAŞARI FAKTÖRLERİ*. Uluslararası Yönetim Bilişim Sistemleri ve Bilgisayar Bilimleri Dergisi, 2021. **5**(1): p. 28-43.
3. TechTarget. *How to choose between a rules-based vs. machine learning system*. [(Erişim Tarihi: 30 Ekim 2025)] 2025 [cited <https://web.archive.org/web/20250918054651/https://www.techtarget.com/searchenterpriseai/feature/How-to-choose-between-a-rules-based-vs-machine-learning-system>; Available from: <https://www.techtarget.com/searchenterpriseai/feature/How-to-choose-between-a-rules-based-vs-machine-learning-system>.
4. Dridi, S., *Supervised learning-a systematic literature review*. preprint, Dec, 2021.
5. Akın, E. and M.E. Şahin, *Derin öğrenme ve yapay sinir ağı modelleri üzerine bir inceleme*. EMO Bilimsel Dergi, 2024. **14**(1): p. 27-38.
6. Programlama Akademisi. *Yapay Zeka Nedir*. [(Erişim Tarihi: 4 Kasım 2025)] 2025 [cited <https://web.archive.org/web/20251104171521/https://programlamaakademi.com/blog-details/yapay-zeka-nedir>; Available from: <https://programlamaakademi.com/blog-details/yapay-zeka-nedir>.
7. Ghahramani, Z., *Unsupervised learning*, in *Summer school on machine learning*. 2003, Springer. p. 72-112.
8. Maragno, E., et al., *Predictive modeling with linear machine learning can estimate glioblastoma survival in months based solely on MGMT-methylation status, age and sex*. Acta Neurochirurgica, 2025. **167**(1): p. 52.
9. Károly, A.I., R. Fullér, and P. Galambos, *Unsupervised Clustering for Deep Learning: A tutorial survey*. Acta polytechnica Hungarica, 2018. **15**(8): p. 29-53.
10. Dash, M., H. Liu, and J. Yao, *Dimensionality reduction of unsupervised data*. 1997. 532-539.
11. Yamga, E., et al., *Interpretable clinical phenotypes among patients hospitalized with COVID-19 using cluster analysis*. Frontiers in Digital Health, 2023. **5**: p. 1142822.

12. Sutton, R.S. and A.G. Barto, *Reinforcement learning: An introduction*. Vol. 1. 1998: MIT press Cambridge.
13. Moore, B.L., et al., *Reinforcement learning for closed-loop propofol anesthesia: a study in human volunteers*. The journal of machine learning research, 2014. **15**(1): p. 655-696.
14. SAS Institute, *Deep Learning with SAS*. 2020, SAS Institute Inc.: Cary, NC.
15. Şeker, A., B. Diri, and H.H. Balık, *Derin öğrenme yöntemleri ve uygulamaları hakkında bir inceleme*. Gazi Mühendislik Bilimleri Dergisi, 2017. **3**(3): p. 47-64.
16. ÇEBER, B., *Yapay zekâ uygulamalarının halkla ilişkiler aracı olarak kullanımı / The use of artificial intelligence applications as a public relations tool*. 2022, Marmara Üniversitesi: Marmara Üniversitesi / Sosyal Bilimler Enstitüsü / Halkla İlişkiler Ana Bilim Dalı / Halkla İlişkiler Bilim Dalı. p. 531 s.
17. LeCun, Y., Y. Bengio, and G. Hinton, *Deep learning*. Nature, 2015. **521**(7553): p. 436-44.
18. Nair, S.S.K., et al., *CovMediScanX: A medical imaging solution for COVID-19 diagnosis from chest X-ray images*. J Med Imaging Radiat Sci, 2024. **55**(2): p. 272-280.
19. Bertiz, Y. and S. Ada, *YAPAY ZEKA DESTEKLİ DİL MODELLERİNİN SİSTEMATİK İNCELENME AMAÇLI KULLANILMASI*. Kamu Yönetimi ve Teknoloji Dergisi, 2025. **7**(2): p. 129-149.
20. KILIÇER, S., *Türkçe metinler için yapay zeka yöntemleri kullanarak duygu analizi Sentiment analysis using artificial intelligence methods for Turkish texts*. 2024, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa.
21. Özmutlu, A.E., *Doğal dil işleme*. Bilgisayar Bilimlerinde Teorik Ve Uygulamalı Araştırmalar, 2021. **129**.
22. KÖRPE, M., *Türkiye Büyük Millet Meclisi Genel Kurul tutanaklarının yapay zeka tabanlı metin analizi / Artificial intelligence based text analysis of grand national assembly of Türkiye Plenary Session Minutes*. 2023, Gazi Üniversitesi: Gazi Üniversitesi / Fen Bilimleri Enstitüsü / Bilgisayar Mühendisliği Ana Bilim Dalı. p. 170 s.
23. Alkhnbashi, O.S., R. Mohammad, and M. Hammoudeh, *Aspect-based sentiment analysis of patient feedback using large language models*. Big Data and Cognitive Computing, 2024. **8**(12): p. 167.
24. Oracle. *What is a Chatbot?* [(Erişim Tarihi: 6 Kasım 2025)] 2025 [cited <https://web.archive.org/web/20250715235206/https://www.oracle.com/tr/chatbots/what-is-a-chatbot/>; Available from: <https://www.oracle.com/tr/chatbots/what-is-a-chatbot/>].

25. Harman, G. and E. Aydemir, *Kolay kişiselleştirilebilir akıllı sanal asistan*. International Journal of Multidisciplinary Studies and Innovative Technologies, 2022. **6**(2): p. 143-151.
26. Robocognition, *Bilgisayar İçindeki Terapist: ELIZA*. 2024.
27. Cui, X., et al., *Development and evaluation of LLM-based suicide intervention chatbot*. Frontiers in Psychiatry, 2025. **16**: p. 1634714.
28. Akpolat, V., *Yapay Zekâ ve Sağlıkta Büyük Veri Analitiği*, in *KONGRE ÖZET KİTAPÇIĞI*, M.C. ÇElen and E. SaĞDİlek, Editors. 2025: Bursa Uludağ Üniversitesi. p. 31.
29. Shah, S.M. and R.A. Khan, *Secondary Use of Electronic Health Record: Opportunities and Challenges*. IEEE Access, 2020. **8**: p. 136947-136965.
30. TÜRKMEN, H., *Türkçe klinik metinlerin derin öğrenme yaklaşımları ile sınıflandırılması / Classification of Turkish clinical notes using deep learning techniques*. 2023, Ege Üniversitesi: Ege Üniversitesi / Fen Bilimleri Enstitüsü / Bilgisayar Mühendisliği Ana Bilim Dalı / Bilgisayar Ortamında Mimari Tasarım Bilim Dalı. p. 110 s.
31. Gu, B., et al., *Scalable information extraction from free text electronic health records using large language models*. BMC Med Res Methodol, 2025. **25**(1): p. 23.
32. Amazon Web Services. *Bilgisayarlı Görü Nedir?* [(Erişim Tarihi: 29 Ekim 2025)] 2025 [cited <https://web.archive.org/web/20250514080631/https://aws.amazon.com/tr/what-is/computer-vision/>; Available from: <https://aws.amazon.com/tr/what-is/computer-vision/>].
33. İstanbul Teknik Üniversitesi. *Bilgisayarla Görü*. [(Erişim Tarihi: 29 Ekim 2025)] 2025 [cited <https://web.archive.org/web/20251029160933/https://yapayzeka.itu.edu.tr/arastirma/bilgisayarla-goru>; Available from: <https://yapayzeka.itu.edu.tr/arastirma/bilgisayarla-goru>].
34. SAS Institute. *Bilgisayarlı Görü Nedir? ve Neden Önemlidir?* [(Erişim Tarihi: 29 Ekim 2025)] 2025 [cited https://web.archive.org/web/20250807170516/https://www.sas.com/tr_tr/insights/analytics/computer-vision.html; Available from: https://www.sas.com/tr_tr/insights/analytics/computer-vision.html].
35. Deshpande, A. *Beginner's Guide to Understanding Convolutional Neural Networks — Part I*. [(Erişim Tarihi: 29 Ekim 2025)] 2016 [cited <https://web.archive.org/web/20251029181740/https://www.kdnuggets.com/2016/09/beginners-guide-understanding-convolutional-neural-networks-part-1.html/2>; Available from: <https://web.archive.org/web/20251029181740/https://www.kdnuggets.com/2016/09/beginners-guide-understanding-convolutional-neural-networks-part-1.html/2>].

- <https://www.kdnuggets.com/2016/09/beginners-guide-understanding-convolutional-neural-networks-part-1.html/2>.
36. İlge. *Gerçek Zamanlı Nesne Tespiti ve Görüntü İşlemede Çığır Açan Teknoloji*. [(Erişim Tarihi: 29 Ekim 2025)] 2025 [cited <https://web.archive.org/web/20251029182842/https://ilge.com.tr/gercek-zamanli-nesne-tespiti-ve-goruntu-islemede-cigir-acan-teknoloji>; Available from: <https://ilge.com.tr/gercek-zamanli-nesne-tespiti-ve-goruntu-islemede-cigir-acan-teknoloji>].
 37. Eker, A.G. and N. Duru, *Medikal Görüntü İşlemede Derin Öğrenme Uygulamaları*. Acta Infologica, 2021. **5**(2): p. 459-474.
 38. Adegun, A.A., S. Viriri, and J.-R. Tapamo, *Review of deep learning methods for remote sensing satellite images classification: experimental survey and comparative analysis*. Journal of Big Data, 2023. **10**(1): p. 93.
 39. Sugimori, H., et al., *A comparative evaluation of computed tomography images for the classification of spirometric severity of the chronic obstructive pulmonary disease with deep learning*. Diagnostics, 2021. **11**(6): p. 929.
 40. Blaschke, T., *Object based image analysis for remote sensing*. ISPRS journal of photogrammetry and remote sensing, 2010. **65**(1): p. 2-16.
 41. Tonbul, H. and T. Kavzoglu, *NESNE-TABANLI SINIFLANDIRMADA SEGMENTASYON KALİTESİNİN SINIFLANDIRMA DOĞRULUĞU ÜZERİNE ETKİSİ*. 2017.
 42. Neubert, M., H. Herold, and G. Meinel, *Assessing image segmentation quality—concepts, methods and application, in Object-based image analysis: Spatial concepts for knowledge-driven remote sensing applications*. 2008, Springer. p. 769-784.
 43. Benz, U.C., et al., *Multi-resolution, object-oriented fuzzy analysis of remote sensing data for GIS-ready information*. ISPRS Journal of photogrammetry and remote sensing, 2004. **58**(3-4): p. 239-258.
 44. Лукашик, Д., *Анализ современных методов сегментации изображений*. Экономика и качество систем связи, 2022. **2**(24): p. 57-65.
 45. Zhang, Y., I. Marsic, and R.S. Burd, *Real-time medical phase recognition using long-term video understanding and progress gate method*. Medical image analysis, 2021. **74**: p. 102224.
 46. Küstner, T., et al., *The intelligent imaging revolution: artificial intelligence in MRI and MRS acquisition and reconstruction*. Magma, 2024. **37**(3): p. 329-333.
 47. Ozdemir, B., E. Aslan, and I. Pacal, *Attention Enhanced InceptionNeXt-Based Hybrid Deep Learning Model for Lung Cancer Detection*. IEEE Access, 2025. **13**: p. 27050-27069.

48. Ahmed, F., et al., *An evolutionary belief rule-based clinical decision support system to predict COVID-19 severity under uncertainty*. Applied Sciences, 2021. **11**(13): p. 5810.
49. Özata, M. and Ş. Aslan, *Klinik karar destek sistemleri ve örnek uygulamalar*. Kocatepe Tıp Dergisi, 2004. **5**(1).
50. Aksaya, H. and S. Gulsecen, *Klinik Karar Destek Sistemleri*. 2021. p. 299-316.
51. Kesgin, K., *Yapay Zekâ Tabanlı Karar Destek Sistemlerinde Teknik, Etik ve Yönetişimsel Yaklaşımlar: Çok Sektörlü Bir Derleme Çalışması*. International Journal of Management Information Systems and Computer Science, 2025. **9**(1): p. 29-48.
52. ClickUp, *Sağlık Hizmetleri Planlama Yazılım Sistemleri*. 2025.
53. Köse, U., *Yapay zeka tabanlı optimizasyon algoritmaları geliştirilmesi*. Yayınlanmış doktora tezi). Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 2017.
54. Coşkun, A., *YAPAY ZEKA OPTİMİZASYON TEKNİKLERİ : LİTERATÜR DEĞERLENDİRMESİ*. Fırat Üniversitesi Doğu Araştırmaları Dergisi, 2007. **5**(2): p. 142-146.
55. Kaman, H., *Derin Öğrenme ve Zeki Optimizasyon*. 2025.
56. Nunes, A.L., et al., *Impact of artificial intelligence on hospital admission prediction and flow optimization in health services: a systematic review*. International Journal of Medical Informatics, 2025. **204**: p. 106057.
57. Aksu, T., *Radyoterapi Tedavi Planlamasında Yapay Zeka*. Radyasyon Fiziği ve Sağlık Etkileri-1, 2024: p. 31.
58. Webtutes, *MedPrompt Nedir? Yapay Zeka Destekli Tıbbi Karar Verme Süreçleri*. 2025.
59. Akila, K., et al., *The Role of Artificial Intelligence in Modern Healthcare: Advances, Challenges, and Future Prospects*. European Journal of Cardiovascular Medicine, 2025. **15**: p. 615-624.
60. Heilemann, G., et al., *Ultra-fast, one-click radiotherapy treatment planning outside a treatment planning system*. Physics and Imaging in Radiation Oncology, 2025. **33**: p. 100724.

SAĞLIKTA DERİN ÖĞRENME: TEMEL MİMARİLER, KLİNİK UYGULAMALAR VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Burcu Yağcıoğlu¹, Aslınur Sırcan Küçüksayan^{1,2}

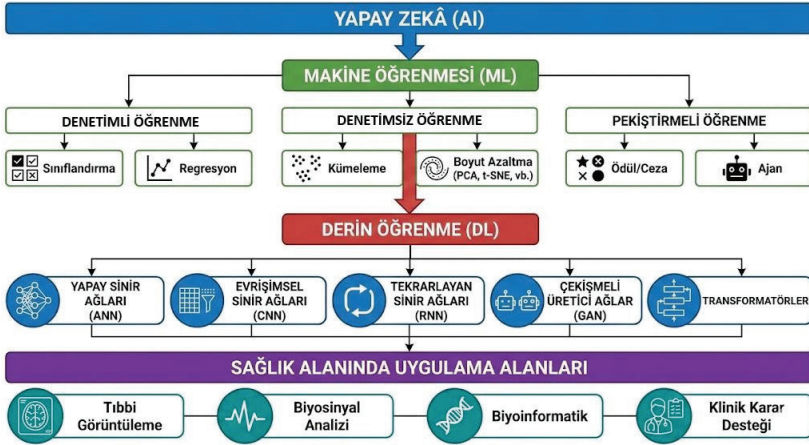
¹ Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sağlık Fiziği Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye. ORCID: 0009-0006-9786-7357

² Doç. Dr. Aslınur Sırcan Küçüksayan Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, 07425, Antalya, Türkiye. ORCID: 0000-0002-4168-8564

Giriş

Makine öğrenmesinin bir alt kolu olan Derin Öğrenme (Deep Learning), biyolojik sinir sistemlerinden kavramsal olarak ilham alan matematiksel ve istatistiksel modellere dayalı olarak oluşturulmuştur. Derin Öğrenme algoritmaları; giriş, gizli ve çıkış katmanları gibi çok katmanlı bir yapıya sahiptir. Çok katmanlı, yani "derin" yapısı sayesinde algoritmalar; görüntü, metin, ses gibi ham verilerin özelliklerini manuel olarak tanımlanmış özelliklere ihtiyaç duymaksızın çıkarabilir, karmaşık örüntüleri öğrenebilir ve bu bilgileri kullanarak tahminlerde bulunabilir [1].

Yapay Zekâ, Makine Öğrenmesi ve Derin Öğrenmenin hiyerarşik sınıflandırmasını ve Derin Öğrenmenin sağlık alanındaki uygulama alanlarını gösteren akış şeması şekil 1 de görülmektedir. Makine Öğrenmesinin altındaki öğrenme türlerini ve Derin Öğrenmeye ait beş temel mimariyi (ANN, CNN, RNN, GAN, Transformatörler) görülmektedir. Derin Öğrenmenin, daha geniş bir alan olan Makine Öğrenmesinin alt kümesi olarak konumlanmasının temel nedeni şudur: Makine Öğrenmesi, sistemlerin açıkça programlanmadan verilerden öğrenmesini sağlayan yöntemler bütünü iken, Derin Öğrenme bu yeteneği çok katmanlı yapılar aracılığıyla daha da ileriye taşımaktadır. Derin öğrenme modelleri, birden fazla gizli katmana sahip Yapay Sinir Ağlarından (YSA) oluşur. Bu derin katmanlı yapı, geleneksel makine öğrenmesi algoritmalarının aksine, verilerdeki soyut ve karmaşık özellikleri (örneğin, görüntülerdeki ve doku yapıları, ses sinyallerindeki frekans bileşenleri) otomatik olarak öğrenme ve çıkarma yeteneğine sahiptir [2]. Bu özellik, özellikle yüksek boyutlu ve yapılandırılmamış veri setlerinde derin öğrenmeyi güçlü bir analiz aracı hâline getirmektedir. Ancak bu üstünlük, çoğunlukla büyük ölçekli veri setleri ve yüksek hesaplama kapasitesi gerektiren problemlerde ortaya çıkmakta; küçük ve sınırlı veri setlerinde geleneksel makine öğrenmesi yöntemleri hâlen rekabetçi sonuçlar sunabilmektedir.



Şekil 1. Yapay zekâ, makine öğrenmesi ve derin öğrenme arasındaki kavramsal hiyerarşi ve derin öğrenme mimarilerinin genel sınıflandırılması.

Derin Öğrenmenin tarihçesi, Yapay Sinir Ağlarındaki gelişimlerle ifade edilebilir. Bu süreç genel olarak üç ana dalga hâlinde incelenmektedir: **İlk Dalga (1940'lar-1960'lar)**: Temelleri, McCulloch ve Pitts'in ilk matematiksel nöron modelini oluşturmasıyla 1943 yılında atıldı. Bunu, 1957'de Rosenblatt'ın Perceptron'u tanıtmaları izledi. Perceptron, tek katmanlı doğrusal bir sınıflandırıcıydı. Bu yüzden, modelin doğrusal olmayan problemleri çözemediğinin 1969'da ortaya konulmasıyla alan, "AI Kışı" olarak adlandırılan duraklama dönemine girdi [3]. **İkinci Dalga (1980'ler-1990'lar)**: Rumelhart, Hinton ve Williams tarafından 1986'da Geriye Yayılım algoritmasının yeniden keşfi ve yaygınlaştırılmasıyla alan canlandı. Bu algoritma, çok katmanlı ağların etkin bir şekilde eğitilmesine olanak tanıdı. LeCun ve arkadaşları tarafından 1990'ların sonunda Evrimsel Sinir Ağlarının (Convolutional Neural Networks, CNN) geliştirilmesiyle özellikle endüstriyel uygulamalarda önemli başarılar elde edilmesi sağlandı [3]. **Üçüncü Dalga (2006 ve sonrası)**: Hinton ve arkadaşlarının, "Derin Öğrenme" terimi ve modern DL tekniklerini 2006 yılında, çok katmanlı derin ağların katman katman denetimsiz olarak önceden eğitilebileceğini gösteren çalışmalarıyla yeniden popülerlik kazandı. Özellikle Büyük Veri setlerinin 2010'lu yıllarda kullanılmaya başlanması ve Grafik İşlemci Birimlerinin (GPU) işlem gücünün artmasıyla derin öğrenme, konuşma ve görüntü tanıma gibi belirli görevlerde referans veri setleri üzerinde insan performansına yakın sonuçlar elde etti. Bu gelişmelerle Derin Öğrenme, Yapay Zekânın ana akım teknolojisi haline gelmiştir [3].

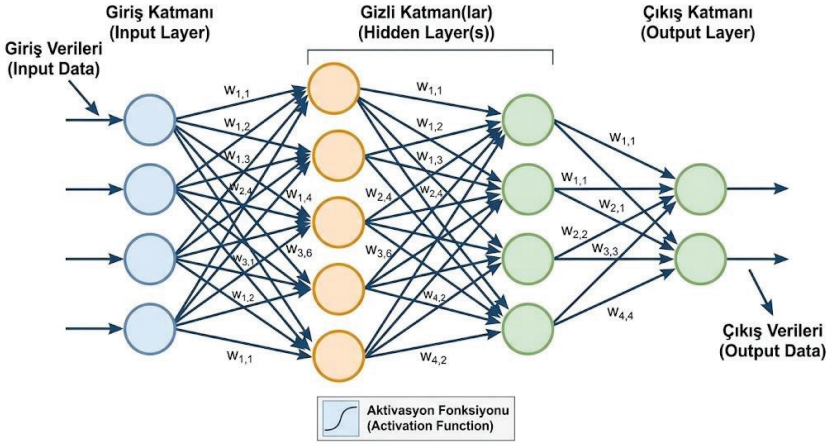
Derin Öğrenmeyle Makine Öğrenmesindeki iki temel zorluk önemli ölçüde ele alınabilmiştir: Büyük Veri ve Özellik Çıkarımı. Derin Öğrenmede kullanılan derin katmanlar sayesinde yapılandırılmamış ve yüksek boyutlu verilerdeki karmaşık örüntüler otomatik olarak öğrenilir. Bu yeteneğiyle görüntü tanıma, konuşma işleme ve doğal dil anlama gibi alanlarda önemli ilerlemelerin sağlanmasına katkıda bulunmuştur [4].

Derin Öğrenme, sağlık hizmetleri ve biyomedikal alanda destekleyici ve tamamlayıcı bir analiz aracı olarak giderek artan bir öneme sahiptir. Tıbbi görüntüleme verilerinde derin öğrenme algoritmaları kullanılarak, gözlemcinin kaçırabileceği ince yapısal ve istatistiksel örüntüler analiz edilebilir. Bu sayede özellikle kanser ve nörolojik bozukluklarda erken teşhis, sınıflandırma ve tedavinin kişiselleştirilmesine yönelik umut verici sonuçlar elde edilmektedir. Teknolojinin sağlık hizmetlerini daha erişilebilir, verimli, doğru ve kişiselleştirilmiş hale getirmesiyle, derin öğrenme tıp pratiğini dönüştürme potansiyeline sahiptir [4]. Derin öğrenmenin bu potansiyeli, siber güvenlik, doğal dil işleme ve biyoinformatik gibi birçok alanda belirgin bir şekilde gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, bu yöntemlerin klinik rutine entegrasyonu; veri kalitesi, genellenabilirlik, açıklanabilirlik ve etik gereklilikler gibi faktörler açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

Geleneksel makine öğrenmesinde genellikle iki aşamalı bir süreç izlenir: Özellik çıkarımı ve sınıflandırma (yani tahmin). Birinci aşama olan özellik çıkarılmasında, özellikler manuel olarak uzmanlar tarafından seçilir. İkinci aşamada ise işlenmiş olan özellikler üzerinden model eğitilir. Derin öğrenmenin üstünlüğü ise bu iki aşamayı tek bir çatı altında birleştirmesinde yatar. Çok katmanlı sinir ağları sayesinde ham veriyi doğrudan alır, en optimal ve soyut özellikleri otomatik olarak öğrenir. Bu “uçtan uca” öğrenme yaklaşımı, özellikle büyük ve karmaşık veri setlerinde geleneksel makine öğrenmesine kıyasla daha yüksek performans potansiyeli sunmakta; ancak bu performansın veri miktarı, model karmaşıklığı ve uygun doğrulama stratejilerine güçlü biçimde bağlı olduğu unutulmamalıdır [3].

1. Derin Öğrenmenin Mimarileri

Derin öğrenme, yapay zekâ alanında özellikle büyük ölçekli ve karmaşık verilerin analizinde öne çıkan bir alt alandır. Biyolojik sinir sistemlerinden ilham alan çok katmanlı hesaplama modellerine dayanmaktadır. Şekil 2’de gösterildiği üzere, bu modellerin temelini Yapay Sinir Ağı (YSA) yapıları oluşturmaktadır.



Şekil 2. Çok katmanlı bir yapay sinir ağı (YSA) genel mimarisi. Şema; giriş verilerini alan Giriş Katmanı (Input Layer), verilerin ağırlıklar (w) ile çarpılıp aktivasyon fonksiyonlarından geçirilerek işlendiği Gizli Katmanlar (Hidden Layers) ve nihai sonuçların üretildiği Çıkış Katmanından (Output Layer) oluşmaktadır. Veri akışı, girişten çıkışa doğru (soldan sağa) gösterilmiştir.

Bu bölümde ise derin öğrenmenin temelini oluşturan Yapay Sinir Ağlarından (ANN) başlayarak, görüntü analizi için uzmanlaşmış Konvolüsyonel Sinir Ağları (CNN), sıralı veri (metin ve zaman serisi) yönetimi için kritik öneme sahip Tekrarlayan Sinir Ağları (RNN), LSTM ve GRU gibi bellek odaklı yapılar anlatılacaktır. Bunların yanı sıra bölüm içerisinde denetimsiz ve yarı denetimli öğrenme bağlamında boyut azaltma ve anormallik tespiti için kullanılan Otoenkoderler, yeni ve gerçekçi veri üretimiyle çıkış açan Çekişmeli Üretken Ağlar (GAN'ler) ve özellikle Doğal Dil İşlemedeki (NLP) devrimi başlatan Transformatörler mimarilerine de yer verilecektir. Son olarak, farklı mimarilerin tamamlayıcı güçlü yönlerini birleştiren Hibrit ve birden fazla görevi eş zamanlı öğrenen Çoklu Görev (Multitask) mimarilerin güncel uygulama potansiyelleri de bölüm içerisinde incelenecektir.

1.1 Yapay Sinir Ağları (ANN)

İnsan beyninin biyolojik yapısından ve bilgi işleme yönteminden esinlenilerek geliştirilen Yapay Sinir Ağları (Türkçe kısaltması YSA, İngilizce kısaltması ANN – Artificial Neural Network), makine öğrenmesinin temelini oluşturan katmanlı hesaplama sistemleridir. YSA'lar, bir görevi öğrenmek ve verilerdeki karmaşık ilişkileri tanımaya yönelik tasarlanmış, birbiriyle bağlantılı yapay nöronlardan oluşan katmanlı yapılardır. Temel çalışma şeklini anlamak için öncelikle hangi katmanlardan oluştuğunu anlamak gerekir (şekil 2).

Girdi Katmanı: Verilerin sisteme girdiği ilk katmandır.

Gizli Katmanlar: Girilen veriler bu katmanlarda işlenir ve karmaşık matematiksel hesaplar yapılır. Gizli katmanlarda her bir nöron, önceki katmandan

gelen veriyi alır, bu verilere bir ağırlık atar, toplar ve aktivasyon fonksiyonuyla işleyerek sonucu bir sonraki katmana iletir. Ağırlıklar, girişlerin görelî önemini temsil ederken; bias (eğilim) terimleri, modelin esnekliğini artıran temel öğrenme parametreleridir.

Çıktı Katmanı: İşlenmiş verilerin sonucunun sunulduğu katmandır.

YSA'lar, hatalarından geri bildirim olarak öğrenir. Bir ağ eğitilirken izlenen süreç şu şekildedir:

1. Ağa girdi verilir ve çıktı üretmesi istenir.
2. Üretilen çıktı ile beklenen doğru çıktı arasındaki hata hesaplanır.
3. Bu hata, geri yayılım algoritması aracılığıyla bağlantıların ağırlıkları ve bias değerleri ayarlanır.

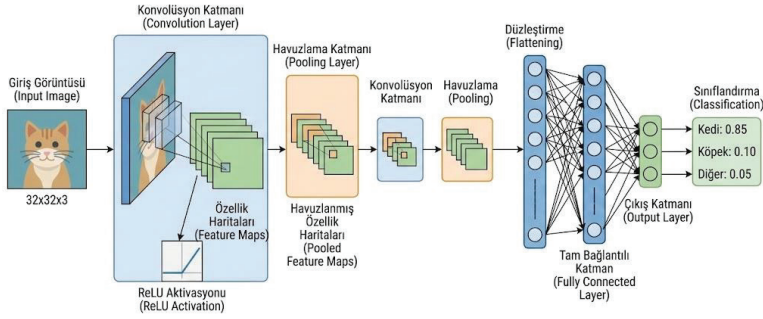
Eğitim süreci boyunca binlerce hatta milyonlarca kez tekrar ettikçe ağırlık parametreleri, hata fonksiyonunu minimize edecek şekilde optimize edilir. Böylece ağ öğrenmiş olur. Bu sayede YSA'ları kullanarak verileri analiz etme, sınıflandırma yapma, örüntüleri tanıma ve tahminde bulunma gibi görevlerde kullanılan, biyolojik gerçekliğin birebir bir modeli olmamakla birlikte insan beyninden ilham alan güçlü sistemler elde etmiş oluruz [5].

1.2 Konvolüsyonel Sinir Ağları (CNN)

Konvolüsyonel Sinir Ağları (CNN'ler), özellikle görüntü, video, ses ve metin gibi yapılandırılmış verileri işlemek ve analiz etmek için kullanılan özel bir Yapay Sinir Ağı (YSA) türüdür. CNN'ler, beynin görmeden sorumlu olan görme korteksindeki süreçten esinlenilerek geliştirilmiştir. Geleneksel YSA'lardan ayıran en önemli özelliği, verilerdeki uzamsal hiyerarşiyi öğrenme yeteneğidir.

CNN'lerde resmi ya da veriyi analiz ederken temel prensip özellik çıkarmadır. Yapı, Konvolüsyon katmanı, Havuzlama katmanı ve Tam Bağlantılı katmanlardan oluşur (şekil 3).

1. **Konvolüsyon Katmanı:** CNN'in temel bileşenidir Resmin tamamına aynı anda bakmak yerine, küçük bir pencereyi resmin üzerinde kaydırarak çalışır. Bu pencereye filtre de denir. Bu filtre, resmin basit özellikleri olan kenarları, köşeleri ve eğrileri tespit ederek bir özelliği öğrenir. İşlem sonunda, özellik haritası denilen yeni bir resim oluşur. Bu resim, orijinal resmin nerede o özelliği içerdiğini gösterir.
2. **Havuzlama Katmanı:** Bu katman, özellik haritasının boyutunu küçültür hem hesaplama yükünü azaltır hem de e küçük konumsal değişimlere karşı dayanıklılık sağlar.
3. **Tekrarlayan Katmanlar:** Konvolüsyon ve Havuzlama katmanları art arda sıralanır ve her bir katman, bir önceki katmanda öğrenilen basit özelliklerden yola çıkarak daha karmaşık ve soyut özellikleri öğrenir.
4. **Tam Bağlantılı Katman:** Özellik çıkarımının tamamlanmasının ardından öğrenilmiş özellikler üzerinden sınıflandırma veya regresyon işleminin gerçekleştirildiği son katmandır.



Şekil 3. Bir Konvolüsyonel Sinir Ağının (CNN) temel mimarisi.

Şekil 3 de, bir giriş görüntüsünün (kedi) ağ boyunca nasıl işlendiğini göstermektedir. İşlem; Konvolüsyon Katmanı (Convolution Layer) ve ReLU Aktivasyonu ile özellik çıkarma, Havuzlama Katmanı (Pooling Layer) ile boyut azaltma adımlarını içerir. Bu adımlar tekrarlandıktan sonra, veriler Düzleştirme (Flattening) ile tek bir vektöre dönüştürülür ve sınıflandırma için Tam Bağlantılı Katmanlara (Fully Connected Layer) ve Çıkış Katmanına (Output Layer) iletilir. Sonuç olarak, girişin kedi, köpek veya diğer bir kategori olma olasılıkları elde edilir. Kısaca CNN'ler; görüntüyü katman katman analiz ederek düşük seviyeli özelliklerden yüksek seviyeli anlamsal temsillere ulaşabilen, tıbbi görüntüleme ve biyomedikal sinyal analizinde yaygın olarak kullanılan güçlü ağ mimarileridir [6].

1.3 Tekrarlayan Sinir Ağları (RNN, LSTM, GRU)

Tekrarlayan Sinir Ağları (Recurrent Neural Network:RNN), sıralı verileri işlemek için özel olarak tasarlanmış bir Yapay Sinir Ağı türüdür (şekil 4). RNN'ler; metin dizileri, konuşma sinyalleri ve zaman serileri gibi, bir önceki bilginin mevcut bilgiyi anlamak için kritik öneme sahip olduğu sıralı verilerde kullanılır.

RNN temel özelliği, her zaman adımında yeni girdi geldiğinde hem mevcut girdiyi hem de önceki adımın gizli durumunu (yani belleğini) kullanır. RNN'in bir iç döngüsü veya gizli durumu vardır. Bu gizli durum, ağ kısa süreli belleğini temsil eder. Bu gizli durumlar sayesinde ağ, cümledeki bir kelimenin anlamını belirlerken cümledeki başındaki kelimeleri hatırlar. Ancak, RNN'ler uzun sıralı verilerde ilk adımdaki önemli verileri unutma eğilimi gösterir. Uzun vadeli bağımlılıkların öğrenilmesini kolaylaştırmak için LSTM (Long Short-Term Memory – Uzun Kısa Süreli Bellek) adında farklı bir sinir ağı tasarlanmıştır. LSTM'ler, uzun süreli bellek sorununu çözmek için bilgi akışını kontrol eden mekanizmaları kullanır:

Unutma Kapısı: Hangi bilginin önemsiz olduğu ve silinmesi gerektiğine karar verir.

Giriş Kapısı: Hangi yeni bilginin o anki bellek durumuna eklenmesi gerektiğine karar verir.

Çıkış Kapısı: Bellekteki mevcut durumun ne kadarının sonraki adımın çıktısı veya gizli durumu olarak kullanılması gerektiğine karar verir.

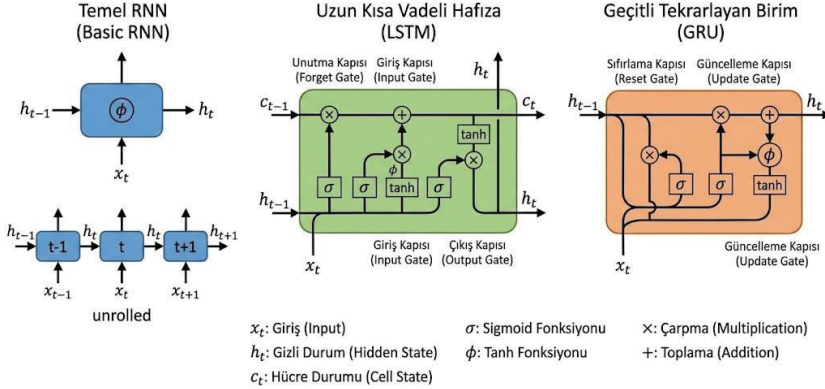
Bu kapılar sayesinde LSTM'ler, uzun vadeli bağımlılıkları etkin biçimde öğrenebilir.

Geçitli Tekrarlayan Yapay Sinir Ağı (Gated Recurrent Unit: GRU) mimarisi ise LSTM'ye benzer ancak işlevi daha az sayıda kapı ile gerçekleştirir:

Güncelleme Kapısı: Unutma ve Giriş kapılarının işlevlerinin birleştirilmiş halidir. Ne kadar eski bilginin korunacağını ve ne kadar yeni bilginin ekleneceğini kontrol eder.

Sıfırlama Kapısı: Ne kadar önceki bilginin mevcut bilgiyle birleştirileceğini kontrol etmektedir.

İki kapılı GRU yapay sinir ağı bu özellikleri sayesinde daha hızlı eğitilir ve birçok görevde LSTM'ler kadar iyi performansa sahiptir [7].



Şekil 4. Tekrarlayan Sinir Ağları (RNN) mimarilerinin iç yapıları. Bu şekil, üç farklı RNN türünün hücre diyagramlarını göstermektedir: Temel RNN, Uzun Kısa Vadeli Hafıza (LSTM) ve Geçitli Tekrarlayan Birim (GRU). Diyagramlar, her bir mimarideki girişleri (x_t), gizli durumları (h_t), hücre durumlarını (c_t , sadece LSTM için), aktivasyon fonksiyonlarını (Sigmoid σ , Tanh ϕ ve bilgi akışını kontrol eden çeşitli kapıları (Unutma, Giriş, Çıkış, Sıfırlama, Güncelleme) detaylandırmaktadır. Ayrıca Temel RNN'in ardışık zaman adımlarında ($t-1$, t , $t+1$) nasıl tekrarlandığını gösteren "açılmış" (unrolled) bir görünüm de sunulmuştur.

1.4 Otoenkoderler

Otoenkoderler (Autoencoders), girdi verisini daha düşük boyutlu bir temsile kodlayarak bu temsilden orijinal veriyi mümkün olduğunca doğru biçimde yeniden oluşturmaya çalışan özel Yapay Sinir Ağları tasarımlarıdır. [8].

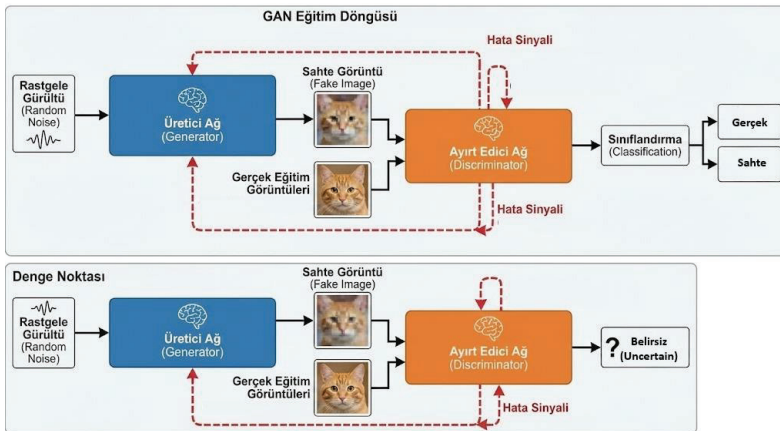
Otoenkoderler denetimsiz öğrenme kapsamında kullanılır ve eğitim sürecinde girdi verisi aynı zamanda hedef çıktıyı oluşturur. Yapısal olarak üç temel bileşenden oluşurlar:

1. **Kodlayıcı (Encoder):** Verideki en kritik ve ayırt edici özellikleri yakalamak amacıyla birinci kısımda yer alır. Kodlayıcı, girdi verisini alır ve onu boyutları küçülmüş, sıkıştırılmış bir temsile dönüştürür.
2. **Gizli Temsil (Latent Representation):** İkinci aşama olup, bir dosyanın en sıkıştırılmış hali burada yer alır. Bu yüzden bu aşama, ağ içindeki en dar katmandır.
3. **Çözücü (Decoder):** Üçüncü kısım olan Çözücüde, Gizli Temsil kod bilgisi alınır ve orijinal girdi verisine benzer bir çıktı yeniden oluşturulur.

Otoenkoder, çıktı ile orijinal girdi arasındaki farkı minimize etmek için eğitilir. Bu süreç, ağın verideki en ayırt edici özellikleri öğrenmesini sağlar. Boyut azaltma, anormallik tespiti ve gürültü giderme amacıyla kullanılmaktadır[8]

1.5 Çekişmeli Üretken Ağlar (GAN)

Çekişmeli Üretken Ağlar (Generative Adversarial Networks: GAN), iki sinir ağının rekabetçi etkileşimine dayanan üretken modellerdir. Bu mimariler, yeni ve gerçekçi veri örneklerinin (resim, ses ve metin olarak) üretilmesini mümkün kılar. GAN'ler, birbirine karşı rekabet eden iki sinir ağından oluşan benzersiz yapılardır. İki ana bileşenden oluşurlar: Üretici Ağ (Generator) ve Ayırt Edici Ağ (Discriminator). Üretici Ağ, sahte veriler üretirken; Ayırt Edici Ağ, bir verinin gerçek olup olmadığının tespitini yapar.



Şekil 5. Çekişmeli Üretici Ağ (GAN) eğitim döngüsü ve denge noktası.

GAN'lerin nasıl çalıştığını resim verisi üzerinden ifade etmek istersek (şekil 5):

1. Üretici, rastgele bir gürültü alır ve bunu kullanarak sahte veri oluşturur.
2. Ayırt Edici hem gerçek eğitim resimlerini hem de Üreticinin sahte resmini alır.
3. Ayırt Edici, resimleri gerçek ve sahte olarak sınıflandırmaya çalışır; bu tahminlerinden dolayı ödüllendirilir ya da cezalandırılır (hata).
4. Üretici, yakalanma hatasını en aza indirmek için ağırlıklarını günceller.

Sonuç olarak bu rekabet, bir denge noktasına ulaşana kadar her iki ağ da gelişmeye devam eder. Denge noktasında, Üretici o kadar gerçekçi veriler üretir ki, Ayırt Edici gerçek ve sahte verileri ayırt edemez hâle gelir. Şekil 5, "Üretici Ağ"ın (Generator) rastgele gürültüden "Sahte Görüntü" (kedi) ürettiği ve "Ayırt Edici Ağ"ın (Discriminator) bunu "Gerçek Eğitim Görüntüleri" (gerçek kedi) ile karşılaştırarak sınıflandırdığı "GAN Eğitim Döngüsü"nü göstermektedir. Bu süreçte oluşan "Hata Sinyali" her iki ağ eğitmek için geri beslenir. Alt kısım, üretilen sahte görüntünün gerçek görüntüden ayırt edilemez hale geldiği ve ayırt edicinin kararının "Belirsiz" olduğu "Denge Noktası"nı (Equilibrium Point) göstermektedir.

GAN'ler; gerçekçi görüntü oluşturma, görüntüden görüntüye çevirme ve eksik veya düşük çözünürlüklü görüntüleri tamamlamak için kullanılır [9].

1.6 Transformers

Transformatörler (Transformers), yapay zekâ alanında özellikle Doğal Dil İşleme (NLP) alanında geliştirilen ve dikkat mekanizmasına (attention mechanism) dayanan derin öğrenme mimarileridir. Çeviri, metin oluşturma ve soru yanıtlama gibi yeteneklere sahip olup, son zamanlarda geliştirilen Vision Transformers (ViT) ile görüntü işlemede de kullanılan bir derin öğrenme mimarisi haline gelmiştir.

Transformatör'ü diğer ağlardan ayıran en önemli mekanizması, Dikkat Mekanizmasıdır (Attention Mechanism). RNN ve LSTM ağları bir cümleyi kelime kelime sırayla okurken, Transformatör cümledeki tüm kelimelere aynı anda bakar ve kelimenin anlamını belirlerken cümledeki diğer kelimelerin ne kadar alakalı olduğunu hesaplar (yani dikkat eder). Transformatör'ün başarısı; paralel işleme, daha iyi bağlam anlayışı ve ölçeklenebilir olmasından kaynaklanır. Paralel işleme, tüm girdilerin sırayla değil, aynı anda işlenmesi demektir. Daha iyi bağlam anlayışından

kasıt ise bir bilginin bağlamının çok daha derinlemesine kavranmasıdır [10].

1.7 Hibrit ve multitask mimariler

Hibrit mimariler, iki veya daha fazla sinir ağını tek bir modelde birleştirerek farklı mimarilerin güçlü yönlerinden faydalanmayı amaçlayan sistemlerdir. Hibrit mimarilerin kullanılmasındaki temel amaç, bir görevi yerine getirirken farklı ağların güçlü yönlerinden yararlanmaktır. Örneğin bir video analizi yapmak istersek; CNN ile videodaki her bir kareyi (görüntü) alıp, nesneyi tanımak için kullanırız, sonrasında RNN ile kareler arasındaki nesne bilgilerinin sırasını, yani videonun zaman akışını anlamak için kullanabiliriz. Bu sayede, geleneksel tek tip ağlardan daha güçlü bir analiz yeteneği sunarak görsel içeriğin zamanla değişimini anlamamıza olanak sağlanır.

Çoklu Görev (Multitask) mimariler ise birden fazla ilişkili görevin aynı model tarafından eş zamanlı öğrenilmesini sağlar. Bu yaklaşım, paylaşılan temsiller sayesinde genelleme performansını artırabilir. Örneğin bir Doğal Dil İşleme (NLP) modeline bakarsak; Modelin ilk katmanları hem A görevi hem de B görevini öğrenmek için kullanılan genel dil özelliklerini öğrenir. Buna paylaşılan çekirdek denir. Paylaşılan çekirdekten sonra ağ ikiye ayrılır ve bir kol Duygu Analizi (A Görevi), diğer kol ise Adlandırılmış Varlık Tanıma (B Görevi) için ayrı ayrı optimize edilir [11].

2. Eğitim Süreçleri ve Optimizasyon

2.1 Veri ön işleme ve normalizasyon

Ham veriyi mimariye girmeden önce uygun hâle getirme sürecine Veri Ön İşleme denir. Bu süreçte veri temizlenir, düzenlenir ve dönüştürülür. Bu sayede verilerle çalışan mimarinin doğru ve kararlı şekilde öğrenmesi sağlanır. Bu sürecin olmaması durumunda model, yanlış verilerden öğrenir ve hata oranı yüksek olur. Özellikle tıbbi görüntülerde veri ön işlemede yapılan gürültü azaltma kontrast iyileştirme ve yoğunluk normalizasyonu gibi adımlar, model performansını ve genellebilirliğini önemli ölçüde artırır [12].

Veri ön işleme süreci; gürültü giderme, eksik veri tamamlama, aykırı değerlerin (outlier) ele alınması ve veri biçimlerinin standartlaştırılması gibi alt adımları içerebilir. Bu adımlar, biyomedikal verilerde sıklıkla karşılaşılan cihaz kaynaklı artefaktların ve ölçüm varyasyonlarının etkisini azaltmayı amaçlar. Verideki sayısal değerleri benzer bir ölçeğe, genellikle 0 ile 1 aralığına çekme işlemine

Normalizasyon denir. Bu sayede farklı aralıklarla ifade edilen veri kümeleri normalize edilerek derin öğrenme mimarisi, bu farklardan etkilenmemiş olur. Özellikle gradyan tabanlı optimizasyon algoritmaları kullanıldığında, normalizasyon öğrenme sürecinin daha kararlı ve hızlı ilerlemesine katkı sağlar. Örneğin, veri setimiz içerisinde 0 ile 100 aralığında yaş ya da 70 ile 180 aralığında kan şekeri verileri olabilir. Bu verilere normalizasyon işlemi uygulayarak tüm aralıklar içerisindeki veriler 0 ile 1 arasında ölçeklendirilmiş olur[13]

2.2 Eğitim–Doğrulama–Test Setleri

Veri setleri; Eğitim Seti, Doğrulama Seti ve Test Seti olarak sınıflandırılır.

Eğitim Setleri: Mimarinin öğrenmesi için kullanılan veri kısmını ifade eder. Mimari, bu verileri kullanarak ağırlıklar, filtreler gibi parametrelerini öğrenir. Modelin öğrenmesi, eğitim verisinin kalitesine ve yeterliliğine bağlıdır.

Doğrulama Seti: Eğitim sırasında modelin hiperparametrelerini ayarlar ve gerektiğinde erken durdurma gibi kararların alınması için kullanılır. Doğrulama verileri, ağırlık güncellemesinde kullanılmaz; yalnızca modelin eğitim sürecindeki genellenebilirliğini izlemek için değerlendirme amacıyla kullanılır. Bu sayede, modelin aşırı uyum (overfitting) yapıp yapmadığı anlaşılır[14]

Test Seti: Modelin eğitim ve doğrulama aşamasında hiç görmediği veriler yer alır. Bu sayede modelin gerçek performansı ölçülmüş olur. Test veri setlerinin eğitim sürecine dâhil edilmeme sebebi şudur: Dâhil edildiğinde modelin genelleme yeteneği abartılı çıkabilir ve gerçek kullanım performansı düşük olur. Bu duruma Veri Sızması (Data Leakage) adlandırılır [15]. Veri sızması, özellikle klinik ve biyomedikal çalışmalarda model sonuçlarının güvenilirliğini ciddi biçimde zedeleyen kritik bir metodolojik hatadır.

2.3 Optimizasyon algoritmaları (SGD, Adam, RMSprop)

Modelleri optimize etmek için özellikle Stochastic Gradient Descent (SGD), Root Mean Square Propagation (RMSProp) ve Adaptive Moment Estimation (Adam) optimizasyon algoritmaları kullanılır.

Güncellemenin tüm veri seti üzerinden değil, genellikle mini-partiler üzerinden yapılıyor olması hem hesap yükünü azaltır hem de modele kontrollü bir “gürültü” (noise) katarak aşırı uyum (overfitting) yerine genelleme yeteneğini artırır. Bu nedenle Stokastik Gradyan İnişi (SGD) algoritmaları basit, anlaşılabilir ve uygulanması kolaydır; büyük

veri ve derin ağlarda yaygın olarak kullanılır. RMSProp) optimizasyon algoritmasını SGD ile karşılaştırarak anlatırsak:

- SGD, tüm parametreler için sabit bir öğrenme oranı kullanırken,
- RMSProp, her bir parametrenin gradyan büyüklüğünü dikkate alarak öğrenme oranını adaptif biçimde ayarlar.

Bu yüzden RMSProp'ta öğrenme oranı parametreye özgü adaptiftir. Büyük gradyanlı parametrelerle daha küçük adımlar, küçük gradyanlılarda ise daha büyük adımlar yapılabilir. Bu nedenle RMSProp, SGD'ye göre daha hızlı yakınsama sağlar ve derin ağlarda fayda sağlar.

Adam optimizasyon algoritması ise RMSProp temelli bir yöntemdir. Bu algorithma farklı olarak, hem momentum benzeri birinci moment (ortalama gradyan) hem de ikinci moment (gradyan karelerinin ortalaması) birlikte tutulur.

Adam optimizasyon algoritmasının hem avantajları hem de sınırlılıkları vardır. Farklı parametrelerin farklı davranışları olduğunda öğrenme oranını otomatik olarak ayarlama imkanı verirken sunarken, bazı veri dağılımlarında ve yeni veriyle karşılaşıldığında genelleme performansının SGD'ye kıyasla daha düşük olabildiği bildirilmiştir[16]

2.4 Aşırı uyum (overfitting) ve düzenleme (dropout, weight decay)

Aşırı uyum durumunda model eğitim verisini çok iyi öğrenir ve bu öğrenmeyi eğitim verisine aşırı derecede özgü hâle getirir. Bu durum yeni verilerde başarısının düşmesine neden olur. Eğitim hatası çok düşük çıkarken doğrulama hatası yüksek çıkar. Bu yüzden aşırı uyum derin öğrenme modellerinde istenilen bir durum değildir. Aşırı uyumun nedenleri arasında model karmaşıklığının veri miktarına kıyasla yüksek olması, yetersiz veri miktarı ve uygun olmayan doğrulama stratejileri bulunur [17]. Özellikle derin ve parametre sayısı fazla olan ağlarda, bu risk daha belirgin hâle gelmektedir.

Düzenleme aşırı uyumu önlemek için modelin daha genelleme yeteneğini sağlamak amacıyla geliştirilen tekniklerdir. Bunlar arasında en yaygın kullanılan yöntemler Dropout ve Weight Decay'dir. Dropout ile eğitim sırasındaki bazı nöronlar rastgele ve geçici olarak devre dışı bırakılırken Weight Decay ile ağırlıkların çok büyük olmasına engel olunur. Bu iki teknik sayesinde model belirli nöronlara veya ağırlıklara aşırı bağımlı kalmadan, farklı kombinasyonlarla öğrenmiş olur genelleme artar ve aşırı uyum gerçekleşmez. Dropout ve Weight Decay tekniklerinin birlikte kullanımı değerlendirildiğinde, eğer model karmaşık ve veriniz sınırlıysa düzenleme çok kritik ve dikkatli ayarlanması gereken bir

süreç haline gelir. Bu yüzden eğitim süreci başlatıldığında doğrulama hatalarında yükselme varsa düzenleme parametrelerinin artırılması aşırı uyumun kontrol altına alınmasında daha anlamlı bir yaklaşım olabilir [18].

2.5 Hiperparametre optimizasyonu ve model seçimi

Öğrenme oranı katman sayısı batch boyutu aktivasyon fonksiyonu gibi parametreler eğitim sürecinden önce belirlenen parametrelerhiperparametre olarak ifade edilir. Bu değerler eğitimde öğrenilmez kullanıcıya veya tasarımcıya bağlı olarak ayarlanır. Model seçimi hedef probleme veriye ve kaynaklara en uygun model mimarisi seçimini ifade eder. Hiperparametre ve model seçimi birbiriyle yakından ilişkilidir. Hangi model seçimi yapılırsa yapılsın seçilen modelin performansını en üst düzeye çıkarmak için hiperparametrelerin doğru ayarlanması gerekir. Hiperparametreler yanlış ayarlanırsa model yavaş öğrenebilir aşırı uyum gösterebilir veya yeni veriler üzerinde zayıf genelleme performansı sergileyebilir. Buna karşılık, model seçiminin temelde hatalı olduğu bir senaryoda, en iyi hiperparametre kombinasyonları kullanılsa dahi beklenen performansa yalnızca sınırlı ölçüde ulaşılabilir. Biyomedikal görüntüleme sağlık fiziği gibi alanlarda veri çoğu zaman sınırlı olabilir bu yüzden seçilen model mimarisi ve hiperparametre seçimi kritik öneme sahip olur [19].

3. Veri ve Hesaplama Gereksinimleri

3.1 Büyük veri ihtiyacı: etiketli ve etiketlenmemiş veri

Çok katmanlı sinir ağı modelleri olan derin öğrenme çok sayıda parametre içerir. Bu parametrelerin iyi şekilde öğrenilmesi için geniş ve çeşitli veri kümesine ihtiyaç vardır. Genel olarak, veri miktarı arttıkça modelin genelleme yeteneği de artma eğilimi gösterir. Genelleme yeteneği yüksek olan modeller görülmemiş yeni verilerle ilgili iyi performans gösterirler. Verilerin az olması durumunda model eğitime özel özellikleri öğrenir ve yeni verilere karşı başarısız olabilir.

Etiketli veri her bir örneğin doğru sınıfı ya da çıktı değeriyle birlikte hazırlandığı veridir. Verilerin sınıf etiketlerine sahip olması için alan uzmanı yorumu, manuel çalışma ve zaman gereklidir. Bu gereksinimler sebebiyle etiketli veri elde etmek maliyetli ve zaman alıcı hale gelir. Derin öğrenmede klasik denetimli öğrenme yaklaşımı büyük ölçüde etiketli veriye dayanmaktayken etiketlenmemiş veri ise yarı denetimli öğrenme veya denetimsiz öğrenme yaklaşımlarında kullanılmaktadır. Etiketli verinin az olduğu durumlarda etiketlenmemiş verinin de eğitim sürecine dâhil edilmesi daha rasyonel bir yaklaşım sunar.

Etiketli veri ile etiketsiz verilerin birlikte kullanılması modelin öğrenmesini desteklerken maliyetleri düşürüp performansı artırmış oluruz [20].

3.2 Veri artırma (data augmentation) teknikleri

Derin öğrenme modelleri çok sayıda veri ile daha iyi çalışır. Ancak pek çok uygulamada, özellikle biyomedikal ve klinik alanlarda, etiketli büyük veri seti bulmak zor olabilir. Veri artırma tekniğiyle mevcut veriler üzerinde küçük ve kontrollü değişiklikler uygulanarak modelin dayanıklı olması sağlanır. Bu teknikler içinde döndürme çevirme yansıtma ölçeklendirme gibi geometrik dönüşümler olduğu gibi renk parlaklık kontrast renk uzayı değişikliği gibi fotometrik dönüşümler de yer alır. Ayrıca veriler üzerinde gürültü ekleme bulanıklaştırma keskinleştirme kesme kırpmaya ortadan alma verinin rastgele bir kısmını silme gibi işlemlerle veri çeşitliliği artırılabilir. Ayrıca GAN'ler ile benzer ve yeni veriler üretme farklı cihaz ve kaynaklar için simüle etme işlemleri uygulanarak veriler artırılabilir. Veri artırma tekniği uygulandıktan sonra eğitilen model genellikle daha yüksek performans ve daha iyi genelleme yeteneği sergiler. Özellikle veri miktarının sınırlı olduğu durumlarda, veri artırma derin öğrenme uygulamalarında kritik bir ön işleme adımı olarak kabul edilmektedir [21].

3.3 Hesaplama Altyapısı: GPU, TPU, Bulut Tabanlı Çözümler

GPU'lar derin öğrenme eğitimi için klasik ve yaygın bir altyapıdır. Modelin boyutu verinin büyüklüğü hız gereksinimi dikkate alınarak GPU seçimi yapılır. GPU'lar grafik işlemleri için geliştirilmiş olsa da çok sayıda çekirdeği sayesinde yüksek derecede paralel işlem yapabilme yeteneğine sahiptir. Bu özellikleri sayesinde matris çarpımları tensör işlemleri için uygun donanımlardır. Derin öğrenme modeli içerisindeki katmanlar binlerce ya da milyonlarca ağırlık içeriyor ve birçok işlemi aynı anda yapıyor. GPU'lar bu paralellliği çok iyi desteklemektedir. Modelin eğitilmesi sürecinde GPU'ya gönderilen verilerin ileri ve geri geçiş işlemleri burada yapılmaktadır. Bu durum, bilgisayarın merkezi işlem birimi olan CPU (Central Processing Unit) ile karşılaştırıldığında belirgin bir hız kazanımı sağlar.

Derin öğrenme gibi çok boyutlu matris yani tensör işlemleri için özelleştirilmiş donanımlara Tensör İşleme Birimi (Tensor Processing Unit, TPU) denilmektedir. Buna örnek Google TPU gibi üreticiler tarafından hazırlanmış eğitime ve çıkarıma özgü ürünler verilebilir. TPU'ların amacı GPU'ya kıyasla daha hızlı yüksek bellek bant genişliği ve daha düşük

gecikme ile büyük modelleri daha hızlı eğitmek ve çıkarımlar elde etmektir. Büyük ölçekli modellerin eğitiminde TPU "pod" dediğimiz kümeler kullanılabilir. Bu sayede yüzlerce hatta binlerce TPU bir araya gelerek çok büyük eğitim görevlerini başarabilir. TPU kullanımı genellikle bulut sağlayıcılar üzerinden olur bu yüzden TPU kullanımı maliyetleri artırabilir [22]. Küçük modellerde GPU yeterli olabilir ancak büyük veri setlerinde ve çok katmanlı parametrelili büyük modellerde TPU ve bulut altyapısını tercih edilmesi daha uygun bir yaklaşım olmaktadır.

3.4 Transfer Öğrenme ve Önceden Eğitilmiş Modeller

Transfer öğrenme sayesinde modelin önceden öğrendiği bilgilerden yararlanır. Farklı ama ilişkili görevler için transfer öğrenmeden yararlanarak daha az veriyle daha hızlı şekilde modelin öğrenmesi sağlanır. Önceden öğrenmiş model büyük verilerle eğitim görmüş olup genel ve ayırt edici özellikleri öğrenmiş durumdadır. Bu modelin ağırlıkları alınarak yeni hedef görev için başlangıç noktası olarak kullanılır. Bu yaklaşımda, sıfırdan bir model eğitmek yerine mevcut bilgi kullanılarak eğitim süreci hızlandırılır. Ayrıca etiketlenmiş verinin az olduğu durumlarda transfer öğrenme ile hesaplama maliyeti azaltılıp genelleme yeteneği artırılabilir [23].

Transfer öğrenme uygulamalarında genellikle, önceden eğitilmiş modelin erken katmanları sabit tutulur ve sadece son katmanlar hedef görev için yeniden eğitilir. Kaynak görevden alınan ağırlıklar modelin eğitimi için iyi bir başlangıç sağlamış olur. Daha az veriyle iyi performanslar elde etmek eğitim sürecini kısaltmak ve hesaplama kaynaklarını daha verimli kullanmak transfer öğrenme ile elde edeceğimiz avantajlardır. Ancak, transfer öğrenmenin başarısı büyük ölçüde kaynak görev ile hedef görev arasındaki benzerliğe ve seçilen adaptasyon stratejisine bağlıdır. Bu nedenle, transfer öğrenme uygulanırken görevler arası uyumun dikkatle değerlendirilmesi önemlidir.

4. Sağlık Alanında Derin Öğrenme Uygulamaları

4.1 Tıbbi Görüntüleme

Hastalığın tanı izleme ve tedavi planlamasında kullanılan tüm görüntüleme yöntemlerine Tıbbi Görüntüleme denir ve bu görüntüler genel olarak Anatomik Görüntüleme ve Fonksiyonel Görüntüleme olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Organların dokuların şekil boyut ve yapısal özelliklerine ilişkin bilgilere anatomik (yapısal) görüntüleme ile ulaşırken organların nasıl çalıştığına ve metabolik aktivitelerine ilişkin bilgiler fonksiyonel (işlevsel) görüntüleme ile ulaşılır. Derin öğrenme modelleri radyolojik görüntüler üzerinden otomatik organ ve doku segmentasyonu

tümör tespiti ve sınıflandırma gibi görevleri yapabilmektedir. Nükleer tıp görüntülerinde ise radyoaktif izleyiciler kullanılarak elde edilen fonksiyonel görüntüler analiz edilmektedir. Düşük doz radyoaktif madde ile elde edilen görüntünün kalitesi derin öğrenme modelleriyle artırılabilir görüntüde gürültü azaltılır görüntü çözünürlüğü yükseltilir ve fonksiyonel çıktılarla ilişkilendirilir.

Yapılan uygulama örneklerine bakarsak dört kata kadar daha düşük dozla alınan PET görüntüleri derin öğrenme yardımıyla normal doz PET kalitesinde görüntüler elde edilmiştir [24]. Başka bir çalışmada PET ve SPECT nükleer tıp görüntüleri derin öğrenme yöntemiyle görüntü oluşturma yeniden yapılandırma ve yoğunluk düzeltme tekniklerinin kullanımına dair değerlendirme yapılmıştır [25]. Anatomik BT ve MR görüntülerinin PET ve SPECT fonksiyonel görüntülerle birlikte kullanılması multimodal yaklaşım ile derin öğrenmede analiz edilmesi tanı ve tedavilerde yeni ve bütüncül perspektifler sunmaktadır.

4.2 Radyoloji (BT, MR, PET, ultrason)

Radyolojik görüntülemelerde yaygın kullanılan derin öğrenme uygulamaları bulunmaktadır. Düşük dozda çekilen Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülerinin kalitesi artırılabilenkte tümör lezyon ve organ segmentasyonu yapılabilir. Ayrıca görüntüler normal ve anormal doku şeklinde sınıflandırılarak tanı süreçlerine destek sağlanmaktadır. Manyetik Rezonans (MR) Görüntülemelerde derin öğrenme modeli kullanarak beyin omurilik yapıları analiz edilebilmekte tümör sınırları çıkarılmaktadır. MR görüntülerinden BT benzeri görüntüler üretilmesi, radyoterapi planlaması gibi alanlarda önemli avantajlar sunmaktadır. Uzaysal ve zamansal değişimlerin analizi ise dinamik MR verileri üzerinden gerçekleştirilebilmektedir.

Derin öğrenme metotlarıyla Pozitron Emisyon Tomografisiyle (PET) elde edilen görüntüler metabolik aktivite veya işlevselliği otomatik analiz eder. Mevcut görüntülerde iyileştirme yapıp düşük dozda çekilen PET görüntüsünden yüksek kalitede görüntü üretimini gerçekleştirir. Derin öğrenme metodu ultrason görüntülerinde kullanılarak lezyonların kistik veya solid olup olmadığı sınıflandırılır. Organ segmentasyonu ve dokuların otomatik ayrımı derin öğrenme ile yapılabilirdiği gibi gerçek zamanlı ultrason görüntülerinde otomatik ölçümler gerçekleştirilebilmektedir [4].

4.3 Patoloji (Dijital Histopatoloji)

Histopatoloji görüntülerinde derin öğrenme metoduyla dokular benign / malign şeklinde sınıflandırılabilir. Bunun yanı sıra, doku,

hücre çekirdek gibi yapıların sınırlarını çıkarma tümörün sınırlarını çizme gibi patoloğların zaman alıcı olarak yaptığı çizimleri otomatikleştirebilir. Bağışıklık hücrelerinin doku içindeki dağılımı tümör mikrometastazlarının varlığı hücre düzeyinde analiz derin öğrenme metoduyla yapılabilir. Ayrıca histopatolojik görüntüler farklı boyama farklı tarayıcı farklı laboratuvar koşulları nedeniyle önemli varyasyonlar gösterebilir. Derin öğrenme uygulamalarında bu varyasyonu azaltmak için ön işleme ve renk düzeltme yöntemleri önemlidir [26]. Histopatolojik görüntüler çok büyük veri hacmine sahip olabilir bu görüntülerle çalışmak için derin öğrenme metotlarıyla özel stratejiler geliştirilmiştir [27].

4.4 Oftalmoloji, Dermatoloji, Onkoloji Örnekleri

Oftalmolojide retina görüntüleri fundus fotoğrafları optik koherens tomografisi görüntüleri üzerinde uygulanan derin öğrenme metotlarıyla Glokom, Diyabetik Retinopati, Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu gibi hastalıkların tanısına destek sağlanabilmektedir. Ayrıca görüntü üzerinde gürültü azaltılarak düşük kaliteli görüntülerden yüksek kalitede görüntü üretilmekte ve optik koherens tomografi görüntüleri üzerinden glokom tanısına yönelik otomatik analizler yapılabilir [28]. GAN (Generative Adversarial Networks) tabanlı teknolojiler de biyomedikal alanda görüntü sentezi, veri artırma ve veri aktarımı için kullanılmaktadır [29]. Dermatoloji alanında klinik fotoğraflar ve dermoskopik görüntüler üzerinden derin öğrenme kullanılarak melanoma tanısı konulabilmekte ve çok sınıflı deri hastalıklarının sınıflandırılması gerçekleştirilebilmektedir [30]. Onkoloji alanında derin öğrenme uygulamalarında ise farklı görüntüleme modaliteleri üzerinden tümör tespiti ve sınıflandırılması tedaviye yanıtın tahmini hastalığın seyrinin öngörüsü görüntülerin analiziyle prognostik verilerin çıkarılması yapılmıştır [31].

4.5 Biyomedikal Sinyal İşleme

Elektrokardiyografi (EKG), Elektroensefalografi (EEG), Elektromiyografi (EMG), Fotopletismografi (PPG) gibi biyosinyallerde derin öğrenme uygulamaları geniş bir yelpazeye sahiptir. Geleneksel yöntemlerle sinyallerden manuel özellik çıkarımı yapılırken derin öğrenme modelleri sayesinde ham sinyalden otomatik olarak anlamlı çıkarımlar yapılabilir. Biyosinyaller genellikle artefakt gürültü ve hareket kaynaklı etkilerle bozulur. Derin öğrenme modelleri bu tür etkilerin azaltılmasına veya filtrelenmesine yardımcı olur. Sinyaller üzerinden kalp krizi riski tahmini veya kan basıncı gibi sürekli ölçüm değerlerinin tahmini yapılabilir. Derin öğrenme modellerinin giyilebilir cihazlardan gelen sinyallerin işlenmesi anlık uyarı ve analizin gerçek zamanlı yapılmasıyla ilgili mobil sağlık uygulamaları vardır. Ayrıca EKG ve PPG sinyalleri

hareket sensörleriyle birleştirilerek daha iyi karar sinyalleri derin öğrenmeyle entegre edilebilmektedir [32].

EEG üzerinden epileptik nöbetlerin tespiti, EMG üzerinden kas aktivitesi türünün belirlenmesi ve PPG üzerinden damar durumu veya kan basıncı tahmini yapılır. Uyku evresi sınıflandırılması veya nörolojik bozuklukların tespiti EEG sinyalleri üzerinden derin öğrenmeyle otomatik yapılabilmektedir. Sinyaller üzerinden zaman-frekans özellikleri çıkarılıp hastalık riski, biyometrik tanı ve uyarı sistemleri derin öğrenme ile mümkündür [33]. PPG sinyali üzerinden EKG benzeri sinyal dönüşümü uygulamaları da mevcuttur [34].

4.6 Genomik ve Omik Veri Analizi

Genomik ve omik veriler çok büyük ölçekli ve yüksek boyutlu veri katmanları içerirler. Bu veriler derin öğrenme uygulamalarında çok değişkenli sınıflandırma tıbbi öngörü hayatta kalım analizi ilaç yanıtı tahmini gibi oldukça farklı biçimde kullanılırlar. Yüksek boyutlu omik verilerden derin öğrenmeyle düşük boyutlu temsiller çıkarılarak anlamlı özellikler elde edilir. DNA mutasyonu, mRNA ekspresyonu ve metilasyon verileri birlikte ele alınarak derin öğrenme modelleriyle analiz edilmektedir. Ayrıca omik veri setlerinde sıklıkla karşılaşılan eksik değerler ve gürültülü ölçüm problemleri derin öğrenme modelleriyle çözülebilmektedir [35]. Bu bütüncül analiz yaklaşımı, karmaşık biyolojik süreçlerin daha doğru modellenmesine olanak tanımaktadır.

4.7 Kişiselleştirilmiş Tıp Uygulamaları

Derin öğrenmeyle hastanın genetik moleküler klinik ve yaşam tarzı verilerine birlikte değerlendirilmekte ve buna bağlı olarak ilaç yanıtı tahminleri yapılabilmektedir. Yüksek boyutlu genomik proteomik metilasyon gibi omik verileri üzerinden hastaya özgü belirteçler çıkarılarak tedavi seçimi bu belirteçlerle öngörülebilmektedir. Ayrıca hastanın genetik yapısı eşlik eden hastalıkları ilaç etkileşimleri gibi bilgiler ışığında en uygun tedavi ve doz seçimi derin öğrenmeyle planlanabilmektedir [36].

4.8 Klinik Karar Destek Sistemleri

Derin öğrenme modelleriyle genomik görüntüleme elektronik sağlık kayıtları yaşam tarzı verileri üzerinden kişiye özel karar destek sistemleri oluşturuluyor. Gerçek zamanlı hasta kötüleşmesi veya klinik durumu kötüye giden hastaların erken tespiti için derin öğrenme modelleri bulunmaktadır [37]. Hastanın verilerine göre önerilen derin öğrenme tabanlı uygulamalara örnek olarak dirençli tüberkülozda tedavi önerisi

sunan klinik karar destek sistemleri uygulaması derin öğrenme modeli verilebilir [38].

BT, MR patoloji slaytları gibi görüntüleme verileri omik ve klinik verilerin birlikte değerlendirilmesi sayesinde, derin öğrenme yöntemleriyle tanı konulabilmekte, hastalığın gidişatı, sağkalım süresi ve yayılma riski öngörülebilmektedir. Tanısı ve prognozu belli olduktan sonra derin öğrenme metoduyla hangi tedavi yönteminin hangi dozda uygulanmasının daha uygun olacağına yönelik karar destek çıktıları da üretilebilmektedir [39].

4.9 İlaç Keşfi ve Klinik Araştırmalar

Derin öğrenme modelleri genomik proteomik ve kimyasal verilerden yararlanarak yeni ilaç hedeflerini tanımaya yardımcı olur. Bir ilacın hangi proteine veya biyolojik hedefe bağlanabileceğini derin öğrenme modelleriyle öngörmek popüler bir yaklaşımdır. Derin öğrenme tabanlı üretken (generatif) modellerle yeni moleküllerin yaratılması kimyasal kütüphaneler üzerinde sanal tarama yapılması mümkündür. Hastaya özel veriler kullanılarak hangi ilaca ne kadar yanıt verebileceğini tahmin eden modeller mevcuttur. Ayrıca hangi hastanın hangi klinik araştırmaya uygun olduğunu belirleme deneme başarısını artırmak için de klinik araştırmalarda derin öğrenme modelleri kullanılmaktadır. Çoklu ilaç kullanımı ve etkileşimlerini önceden tahmin ederek yan etki tahmini de yapılabilmektedir [40].

4.10 Klinik Çalışma Verilerinin Analizi

Klinik araştırmaya kimlerin dahil olacağı hangi kriterlerin karşılandığı gibi büyük veri kaynaklarından derin öğrenme modeliyle otomatik çıkarım yapılabilmektedir. Derin öğrenmeyle klinik çalışma verilerinden tedaviye yanıt yan etki riski hastalığın ilerleme ihtimali gibi öngörüler yapılmaktadır. Ayrıca klinik verilerde sıklıkla karşılaşılan hatalı eksik ya da tutarsız kayıtlar olduğunda derin öğrenme modelleri kullanılabilir; bu sayede veri kalitesi artırılabilir.

Klinik araştırma verilerinin yanı sıra, elektronik sağlık kayıtları biyobelirteçler gibi büyük verilerin işlenmesi ve araştırmalara entegrasyonu derin öğrenme ile yapılabilmektedir. Klinik çalışma protokolleri raporlar gönüllü veriler gibi metin bazlı bilgilerin işlenmesi ve içerisinden anlamlı kalıpların Doğal Dil İşleme derin öğrenme modelleriyle çıkarılması mümkündür [41].

5. Gelecek Perspektifleri

5.1 Açıklanabilir Yapay Zekâ (Explainable AI, XAI) ve Klinik Güven

Klinik uygulamalarda derin öğrenmenin geleceği yalnızca yüksek doğruluk oranlarına değil, aynı zamanda açıklanabilir yapay zekâ (XAI) yaklaşımları sayesinde güvenilir ve şeffaf olmasına bağlıdır. XAI klinisyenlerin güvenini artırmak amacıyla algoritmaların karar verme sürecini yorumlanabilir ve anlaşılır hâle getirir. Böylece hasta güvenliği desteklenmiş ve etik ile regülasyon standartlarına uyumu kolaylaştırmaktadır. XAI yaklaşımlarının geliştirilmesi ve klinik iş akışlarına entegrasyonu yapay zekâ sistemlerinin sürdürülebilir ve güvenilir bir şekilde kullanılmasının temel koşullarından biri olacaktır [42].

5.2 Multimodal Derin Öğrenme: Farklı Veri Türlerinin Bütünleşmesi

Tıbbi görüntüler genetik veriler klinik kayıtlar ve metinler gibi farklı türlerdeki veri türlerinin birlikte değerlendirilmesi, çok modlu (multimodal) derin öğrenme yaklaşımlarının temelini oluşturmaktadır. Bu yaklaşım, tek bir veri kaynağının sınırlılıklarını aşarak daha kapsamlı ve güvenilir yapay zekâ sistemlerinin geliştirilmesini amaçlamaktadır. Bu yöntem tek bir veri kaynağının sınırlılıklarını aşarak kişiselleştirilmiş erken teşhis tedavi ve risk tahmini gibi klinik uygulamalarda daha doğru karar destek sistemleri sunmaktadır. Çok modlu derin öğrenme veri standardizasyonu açıklanabilirlik etik ve regülasyon uyumu gibi alanlarda da yeni araştırma ve entegrasyon fırsatları verir [43].

5.3 Dijital İkizler, Sanal Klinik Modeller ve Önleyici Sağlık Uygulamaları

Bireylerin biyolojik ve klinik özelliklerini dijital ortamda temsil ederek kişiselleştirilmiş tedavi ve risk öngörülerini dijital ikizler aracılığıyla gerçekleştirilebilmektedir. Dijital ikizlerle beraber sanal klinik modeller ve önleyici sağlık uygulamaları sağlık hizmetlerinde dönüşüme neden olacak üç temel yaklaşımdır. Sanal klinik modeller klinik süreçleri simüle ederek kararların güvenilirliğini ve araştırmaların hızını artırır böylece yapay zekâ yalnızca tedavi süreçlerinde değil aynı zamanda önleyici ve stratejik sağlık yönetiminde temel bir araç haline gelecektir [44].

5.4 Kuantum Hesaplama ve Derin Öğrenmenin Birleşimi

Kuantum bilgisayarlarının süperpozisyon ve dolanıklık gibi temel özellikleri, klasik hesaplamaların ötesinde yüksek derecede paralel işlem kapasitesiyle derin öğrenmenin eğitim sürecini kısaltması ve daha

karmaşık veri yapılarının işlenmesini mümkün kılacağı öngörülmektedir. Bu birleşim özellikle yüksek boyutlu optimizasyon problemlerine ve büyük ölçekli sinir ağlarının parametre ayarlamalarında avantaj sağlayacaktır. Bu sayede geniş bir yelpazede yeni çözümler üretilebilecektir. Kuantum hesaplama destekli derin öğrenme yöntemlerin hız ve verimliliğini artırdığı gibi öngörü kapasitesi ve genelleme yeteneğini ileriye taşıyacaktır [45].

5.5 Klinik Pratiğe Entegrasyon için Uluslararası Standartlar ve Politikalar

Derin öğrenme tabanlı sistemlerin klinik pratiğe entegrasyonunda, uluslararası düzeyde tanımlanmış yasal, etik ve teknik standartlar, algoritmik başarı kadar belirleyici bir rol oynamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa Birliği Yapay Zekâ Yasası (AI Act) gibi kurumlar yapay zekâ temelli sistemlerin güvenilirlik şeffaflık veri gizliliği ve hasta güvenliği ilkeleri çerçevesinde değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Derin öğrenmenin gelecekte klinik karar destek sistemlerine entegre olması açıklanabilirliği genellenebilirliği ve regülasyon uyumu konularında uluslararası standartlara uyumlu hâle gelmesiyle mümkün olacaktır [46].

KAYNAKLAR

1. Kode, et al., *Deep Learning- and Expert Knowledge-Based Feature Extraction and Performance Evaluation in Breast Histopathology Images*. *Cancers*, 15(12), 3075. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37370687/>. 2023.
2. Zhao, et al., *Deep learning: A comprehensive overview on techniques, taxonomy, applications and research directions*. *Electronics*, 10(16), 1953. <https://doi.org/10.3390/electronics10161953>. 2021.
3. Alzubaidi, et al., *Review of deep learning: concepts, CNN architectures, challenges, applications, future directions*. *Journal of Applied Science and Engineering*. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8010506/>. 2021.
4. Liu, et al., *Deep learning: A comprehensive overview on techniques, taxonomy, applications and research directions*. *Frontiers in Public Health*, 9, 679163. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.679163>. 2021.
5. Han, et al., *Deep learning and artificial neural networks in dermatology: A review of the literature*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(2), 522–531. 2020.
6. Dong, et al., *A Survey of Convolutional Neural Networks: Analysis, Applications, and Prospects*. *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology*, 12(4), Article 34. 2021.
7. Vashisth, et al., *Recurrent Neural Networks and Their Variations (LSTMs and GRUs) for the Prediction of Depression: A Scoping Review*. *Cureus*, 15(10), e47466. 2023.
8. Al-Khateeb, et al., *Comparative Performance of Autoencoders and Traditional Machine Learning Algorithms in Clinical Data Analysis for Predicting Post-Staged GKRS Tumor Dynamics*. *Diagnostics (Basel)*, 14(18), 2091. 2024.
9. Yi, et al., *Generative adversarial networks (GANs) and their application in biomedical imaging and image analysis: A review*. *Expert Review of Medical Devices*, 18(1), 101–118. 2021.
10. Dong, et al., *Transformer models in biomedicine*. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 81(1), Article 326. 2024.

11. Jamil, et al., *Multitask Hybrid Deep Neural Network for Classification of Skin Lesions*. *Diagnostics (Basel)*, 13(22), 3467. 2023.
12. Sampath, et al., *Medical image analysis using deep learning algorithms: A review of the latest trends and future prospects*. *Biomedical Signal Processing and Control*, 83, 104693. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10662291/>. 2023.
13. Cho, et al., *A deep learning model for automated classification of free-running EMG waveforms during intraoperative neuromonitoring*. *Clinical Neurophysiology*, 132(9), 2184–2192. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33997657/>. 2021.
14. Kim and D. W, *Inconsistency in the use of the term “validation” in studies developing deep learning algorithms*. *BMC Medical Imaging*, 20, 1-9. DOI: ... (Erişim: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7485764/>). 2020.
15. Brookshire, et al., *Data leakage in deep learning studies of translational EEG*. *Frontiers in Neuroscience*, 18, Article 1373515. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1373515>. 2024.
16. Mortazi, et al., *Selecting the best optimizers for deep learning-based image analysis: A comparative study of SGD, RMSProp, and Adam*. *Diagnostics*, 13(5), 1002. Retrieved from <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10551178/>. 2023.
17. Gygi, et al., *Predictive overfitting in immunological applications: Pitfalls and solutions*. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 19(2), 2251830. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2251830>. 2023.
18. Xiao and M, *Addressing overfitting problem in deep learning-based convolutional neural network models in practical applications*. *Scientific Programming*, 2021, 8493795. <https://doi.org/10.1155/2021/8493795>. 2021.
19. Han, et al., *Heuristic hyperparameter optimization of deep learning models: application of differential evolution*. *Algorithms*, 14(2), ... doi:10.xxxxx [Erişim: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8495939/>]. 2021.
20. Yakimovich, et al., *Labels in a haystack: Approaches beyond supervised learning in biomedical applications*. *Patterns*, 2(12),

100383. <https://doi.org/10.1016/j.patter.2021.100383> (PubMed). 2021.
21. al., L.Z.e., Ling Zhang et al., *Generalizing Deep Learning for Medical Image Segmentation to Unseen Domains via Deep Stacked Transformation*. *IEEE Trans Med Imaging*. 2020. PMID: 32070947. (PubMed).
 22. Sriraman, et al., *A systematic review of real-time deep learning methods for image-based cancer diagnostics*. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 17, 4411–4425. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S446745>. 2024.
 23. Kim, et al., *Transfer learning for medical image classification: a literature review*. *BMC Medical Imaging*, 22(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s12880-022-00793-7>. 2022.
 24. H, Z., Zaidi H, Jha A, Shrestha M, et al. *Low-count whole-body PET with deep learning in a multicenter and externally validated study*. *NPJ Digit Med*. 2021;4(1):127. doi:10.1038/s41746-021-00497-2.
 25. Matsubara, et al., *A review on AI in PET imaging*. *Annals of Nuclear Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01710-8>. 2022.
 26. Wu, et al., *Recent advances of deep learning for computational histopathology: Principles and applications*. *Cancers*, 14(5), 1199. <https://doi.org/10.3390/cancers14051199>. 2022.
 27. Pesecan, et al., *Explaining Deep Learning Models Applied in Histopathology: Current Developments and the Path to Sustainability*. *Studies in Health Technology and Informatics*, 316, 1003–1007. <https://doi.org/10.3233/SHTI240579>. 2024.
 28. Ran, et al., *Deep learning in glaucoma with optical coherence tomography: a review*. *Eye (Lond)*, 35(1), 188–201. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01191-5>. 2021.
 29. Dai, et al., *Multimodal MRI synthesis using unified generative adversarial networks*. *Medical Physics*, 47(12), 6343–6354. <https://doi.org/10.1002/mp.14539>. 2020.
 30. Tognetti, et al., *A new deep learning approach integrated with clinical data for the dermoscopic differentiation of early melanomas from atypical nevi*. *Journal of Dermatological*

- Science*, 101(2), 115–122.
<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.11.009>. 2021.
31. Park, et al., *Radiomics and Deep Learning from Research to Clinical Workflow: Neuro-Oncologic Imaging*. *Korean Journal of Radiology*, 21(10), 1126–1137.
<https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0847>. 2020.
32. Partovi, E., A. Babic, and A. Gharehbaghi, *A review on deep learning methods for heart sound signal analysis*. *Frontiers in Artificial Intelligence*, 2024. 7: p. 1434022.
33. Moon, et al., *Frequency Domain Deep Learning With Non-Invasive Features for Intraoperative Hypotension Prediction*. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 28(10), 5718–5728. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2024.3403109>. 2024.
34. Tang, et al., *PPG2ECGps: An End-to-End Subject-Specific Deep Neural Network Model for Electrocardiogram Reconstruction from Photoplethysmography Signals without Pulse Arrival Time Adjustments*. *Bioengineering*, 10(6), 630.
<https://doi.org/10.3390/bioengineering10060630>. 2023.
35. Wekesa, et al., *A review of multi-omics data integration through deep learning approaches for disease diagnosis, prognosis, and treatment*. *Frontiers in Genetics*, 14, 1199087.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1199087>. 2023.
36. Rezayi, et al., *Effectiveness of Artificial Intelligence for Personalized Medicine in Neoplasms: A Systematic Review*. *BioMed Research International*, 2022, 7842566.
<https://doi.org/10.1155/2022/7842566>. 2022.
37. Choi, et al., *A novel deep learning algorithm for real-time prediction of clinical deterioration in the emergency department for a multimodal clinical decision support system*. *Scientific Reports*, 14(1), 30116. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80268-7>. 2024.
38. Prasitpuriprecha, et al., *Drug-Resistant Tuberculosis Treatment Recommendation, and Multi-Class Tuberculosis Detection and Classification Using Ensemble Deep Learning-Based System*. *Pharmaceuticals*, 16(1), 13. <https://doi.org/10.3390/ph16010013>. 2022.

39. Tran, et al., *Deep learning in cancer diagnosis, prognosis and treatment selection*. *Genome Medicine*, 13, 152. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00968-x>. 2021.
40. Askr, et al., *Deep learning in drug discovery: an integrative review and future challenges*. *Artificial Intelligence Review*, 56(7), 5975–6037. <https://doi.org/10.1007/s10462-022-10306-1>. 2023.
41. Weissler, et al., *The role of machine learning in clinical research: transforming the future of evidence generation*. *Trials*, 22(1), 537. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05489-x>. 2021.
42. Holzinger, et al., *Causability and explainability of artificial intelligence in medicine*. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Data Mining and Knowledge Discovery*, 10(5), e1312. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32374891/>. 2020.
43. Huang, et al., *More is better: Recent progress in multimodal deep learning for clinical applications*. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 24(11), 3373–3384. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32287236/>. 2020.
44. Chaparro-Cárdenas, et al., *A Technological Review of Digital Twins and Artificial Intelligence for Personalized and Predictive Healthcare*. *Healthcare (Basel)*, 13(14), 1763. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40724790/>. 2025.
45. Liang, et al., *A hybrid quantum-classical neural network with deep residual learning*. *Neural Networks*, 143, 133–147. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2021.05.028>. 2021.
46. Amann, et al., *Explainability for artificial intelligence in healthcare: A multidisciplinary perspective*. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 20(1), 310. <https://doi.org/10.1186/s12911-020-01332-6>. 2020.