

# BİYOFİZİK ALANINDA GÜNCEL METODOLOJİK YAKLAŞIMLAR

EDİTÖR  
DOÇ. DR. BÜLENT IŞIK

# **Biyofizik Alanında Güncel Metodolojik Yaklaşımlar**

**Editör**

**Doç. Dr. Bülent Işık**

**İmtiyaz Sahibi**  
Platanus Publishing®

**Editör**  
Doç. Dr. Bülent Işık

**Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya**  
Platanus Yayın Grubu

**Birinci Basım**  
Mart, 2026

**Yayımcı Sertifika No**  
45813

**ISBN**  
978-625-8513-51-6

**©copyright**  
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

**Adres:** Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,  
Ankara, Türkiye.

**Telefon:** +90 312 390 1 118  
**web:** [www.platanuspublishing.com](http://www.platanuspublishing.com)  
**e-mail:** [platanuskitap@gmail.com](mailto:platanuskitap@gmail.com)



Platanus Publishing®

# İÇİNDEKİLER

## **BÖLÜM 1..... 5**

**Çocuklarda Elektromanyetik Radyasyonun Etkileri: Biyofiziksel Temeller,  
Epidemiyolojik Riskler ve Halk Sağlığı Yaklaşımı**

Özlem Coşkun & Sibel Cevizci

## **BÖLÜM 2..... 21**

**Acute Appendicitis, Serum Amyloid A, Peripheral Oligomeric  $\alpha$ -Synuclein,  
and the Gut-Brain Axis: A Translational Framework for Neurodegenerative  
Vulnerability**

Çağatay Han Türkseven





# **BÖLÜM 1**

# Çocuklarda Elektromanyetik Radyasyonun Etkileri: Biyofiziksel Temeller, Epidemiyolojik Riskler ve Halk Sağlığı Yaklaşımı

*Özlem Coşkun<sup>1</sup> & Sibel Cevizci<sup>2</sup>*

## 1.Giriş:

### Modern Dünyanın Görünmez Kuşatması

İnsanlık tarih boyunca güneş ışığı ve Dünya'nın doğal manyetik alanı gibi kaynaklarla sınırlı olmak üzere elektromanyetik alanlara maruz kalmış olsa da bu durum son yüzyılda dijital dönüşüm çağıyla birlikte radikal bir şekilde değişmiştir. Günümüzde, kentsel alanlardaki yapay elektromanyetik radyasyon (EMR) seviyeleri, doğal arka plan radyasyonundan trilyonlarca kat daha yüksek seviyelere ulaşarak, "elektrosmog" (elektromanyetik sis) adı verilen ve kaçışı olmayan bir tür çevre kirliliği yaratmıştır [1, 2]. 1980'lerde bu maruziyet radyo ve TV dalgalarıyla sınırlıydı, ancak bugün 5G, Nesnelerin İnterneti (IoT) ve akıllı şehir sistemleriyle sürekli bir elektromanyetik yüke dönüşmüştür [1].

Günümüz çocukları tarihte bir ilki temsil ediyor: Hayatlarının en erken aşamalarından itibaren, hatta anne karnındayken bile, yüksek yoğunluklu yapay elektromanyetik alanlara maruz kalan ilk nesil onlar. Literatürde "küresel sağlık deneyi" olarak adlandırılan bu süreç, COVID-19 pandemisi sırasında eğitimin hızla dijitalleşmesi ve sosyal yaşamın ekranlara kaymasıyla "teknolojik baskı"ya dönüştü [1, 3, 4, 11]. Cihazların kucağa veya kulağın hemen yanına ("sıfır mesafe") yerleştirilmesi, dokular üzerindeki radyasyon yoğunluğunu katlanarak artırmış ve bu durum gezegensel bir kirlilik sorunu olarak raporlanmıştır [17].

## 2. Radyasyon ve Doku Etkileşiminin Biyofiziksel Karakterizasyonu

Elektromanyetik radyasyonun (EMR) biyolojik sistemlerle etkileşimi, dalga-parçacık ikiliğine dayalı karmaşık fiziksel özellikler çerçevesinde şekillenir. Bu etkileşimin kalitesi ve miktarı, radyasyonun frekansına, yoğunluğuna ve hedef dokunun biyofiziksel parametrelerine bağlıdır.

---

<sup>1</sup> Doç. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, ORCID:0000-0002-0741-5001

<sup>2</sup> Prof. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, ORCID:0000-0001-7979-8892

## 2.1. İyonlaştırıcı ve İyonlaştırıcı Olmayan Spektrum Arasındaki Ayrım

Biyofiziksel karakterizasyonda, radyasyon, atomlardan ve moleküllerden elektronları uzaklaştırma kapasitesine göre iki ana kategoriye ayrılır [5]. Radyofrekans (RF) ve mikrodalga radyasyonu, iyonlaştırıcı olmayan spektrumun düşük enerji bölgesinde yer alır. Kuantum fiziği prensiplerine göre, bir fotonun enerjisi frekansıyla doğru orantılıdır ( $E=hf$ ). İyonlaştırıcı olmayan spektrumdaki fotonların enerjisi, klasik biyofizik teorisine göre kovalent bağları ve DNA sarmalını doğrudan kırarak eşik değerinin altında kalır [11, 43]. Ancak, doğrudan bağ kırma kapasitesinin olmaması, radyasyonun biyolojik olarak etkisiz olduğu anlamına gelmez. Bu dalgalar, doku içindeki polar moleküllerde moleküler rotasyon ve serbest iyonlarda iyonik titreşim yoluyla önemli bir enerji transferi gerçekleştirir. Bu süreç, hücrel sinyal yollarını etkileyen termal olmayan biyofiziksel değişikliklerin yanı sıra termal etkilerin de temelini oluşturur [43].

## 2.2. Dokunun Dielektrik Parametreleri: Geçirgenlik ve İletkenlik

Dokuda EMR'nin yayılması ve enerji emilimi, hedef malzemenin karmaşık dielektrik özelliklerine bağlıdır. Bu etkileşimde iki temel değişken kritik bir rol oynar [7, 44]:

--**Dielektrik Geçirgenlik ( $\epsilon$ ):** Dokunun elektriksel enerjiyi depolama kapasitesini ifade eder. Yüksek su içeriğine sahip dokular (beyin, kas, kemik iliği) yüksek dielektrik geçirgenliğe sahiptir, bu da bu dokularda daha fazla enerji hapsine yol açar.

### --**Elektriksel İletkenlik ( $\sigma$ ):**

Dokunun içinden geçen akıma karşı direncini ve enerjinin ısıya dönüştürülme hızını belirler. Çocukların dokularının yetişkinlere göre daha yüksek su ve iyon konsantrasyonlarına sahip olması, bu dielektrik parametrelerin pediatrik popülasyonda radyasyon emilimini artıracak şekilde modülasyonuna yol açar [7].

**2.3. Karmaşık İç Mekân Etkileşimleri ve "Sıcak Noktalar"** Radyasyonun biyolojik etkisi sadece kaynaktan gelen doğrudan radyasyonla sınırlı değildir. Özellikle kapalı alanlarda (sınıflar, evler), EMR dalgaları duvarlardan, metal yüzeylerden ve diğer nesnelere yansıtılarak girişim desenleri oluşturur [46]. Bu fiziksel olayın sonucu olarak, dalgaların üst üste bindiği ve yoğunlaştığı yerlerde, "uzak alan" maruziyetinde bile yerel "sıcak noktalar" oluşur [47]. Bu noktalar, standart dozimetrik ölçümlerle tahmin edilemeyen, dokuda yerel olarak yoğunlaşmış enerji emilimlerine yol açarak heterojen bir biyolojik risk oluşturur. Bu durum, özellikle çocukların günün büyük bir bölümünü geçirdiği iç mekanlarda, kümülatif maruziyet analizini daha karmaşık ve önemli hale getirir [48].

### 3. Çocukların Anatomik ve Fizyolojik Hassasiyeti

Çocukların EMR'ye yetişkinlerden daha duyarlı olmasının nedeni, basit bir ölçek farkından ziyade, derin anatomik ve biyofiziksel nedenlere dayanmaktadır. Bu duyarlılığı belirleyen temel faktörleri aşağıdaki gibi inceleyebiliriz:

#### 3.1. Kafatası Morfolojisi ve Geçirgenlik Kapasitesi

Çocukların kafatası yapısı, yetişkinlere kıyasla fiziksel koruyucu bariyer olarak daha az iyi performans gösterir. Pediatrik kafatası kemikleri, yetişkinlerinkinden ortalama 1-2 mm daha incedir ve mineral yoğunluğu açısından henüz tam olgunluğa ulaşmamıştır [8, 45]. Biyofiziksel olarak bu, radyo frekansı (RF) dalgalarının beyin dokusuna ulaştığında karşılaştığı direncin (zayıflama miktarı) azaldığı anlamına gelir. Sonuç olarak, yayılan enerji, beyin korteksinin daha derin katmanlarına, hipokampus ve orta beyin gibi kritik sinir yapılarına çok daha kolay nüfuz eder [15, 45].

#### 3.2. Dokuların Dielektrik Özellikleri: Su ve İyon Konsantrasyonu

EMR'nin biyolojik dokularla etkileşimini belirleyen en önemli parametrelerden biri, dokunun dielektrik özellikleridir (geçirgenlik ve iletkenlik). Çocukların dokuları, özellikle gelişim dönemindeki beyin korteksi ve kemik iliği, yetişkinlere göre çok daha yüksek su ve iyon içeriğine sahiptir [7, 9].

--**Artan İletkenlik:** Yüksek su içeriği, dokunun dielektrik sabitini artırarak elektromanyetik dalgaların yayılmasını ve doku içindeki enerji transferini hızlandırır.

--**Derin Penetrasyon:** Yüksek su içeriği sayesinde, çocuğun beynindeki radyasyon emilim kapasitesi artar ve enerji, çocukların tümör riskine daha yatkın olduğu derin sinir bölgelerinde yoğunlaşırken, yetişkin beyninde yüzeysel kalır [9].

#### 3.3. Spesifik Soğurma Oranı (SAR) Analizi ve Dozimetrik Modelleme

Dozimetrik simülasyonlar (FDTD modellemesi), çocukların sadece "minyatür yetişkinler" olmadığını, radyasyon emilimi açısından tamamen benzersiz bir biyofiziksel profil sergilediklerini kanıtlamıştır.

**Beyin Dokusu:** Çocukların beyinlerindeki Spesifik Soğurma Oranı (SAR), aynı maruz kalma koşulları altında yetişkin bir bireye göre ortalama 2 kat daha yüksektir [4, 10].

**Kemik İliği:** Özellikle çocuklarda kan üretiminin merkezi olan kemik iliği, yüksek su ve yağ dengesi nedeniyle yetişkinlere göre 10 kata kadar daha fazla radyasyon emebilir [10, 19]. Bu veriler, EMR maruziyetinin hematolojik riskler

(örneğin, çocukluk çağı lösemisi) üzerindeki potansiyel etkisini biyofiziksel düzeyde temellendirmektedir.

### **3.4. SAM (Standart İnsan) Modelinin Yetersizliği**

Mevcut yasal sınır değerleri ve güvenlik yönergeleri genellikle 1,80 m boyunda ve 90 kg ağırlığında olan SAM (Spesifik Antropomorfik Manken) adı verilen yetişkin bir erkek modeline dayanmaktadır. Bununla birlikte, çocuklarda daha küçük kafa çevresi ve kulak memesinin esnekliği, mobil cihazların beyin merkezinden fiziksel mesafesini kısaltmaktadır. Bu geometrik ve anatomik farklılıklar, standart modellerin pediatrik popülasyonu korumak için yetersiz olduğunu ve biyolojik temelli, yaşa özgü koruma standartlarının geliştirilmesinin bilimsel bir gereklilik olduğunu ortaya koymaktadır [4, 19].

Bu anatomik duyarlılık, sinir sisteminin gelişim ve miyelinleşme hızıyla birleştiğinde, EMR maruziyetinin çocuklarda yetişkinlere göre çok daha büyük ve daha fazla birikimli bir biyolojik yük haline geldiğini göstermektedir. Bu biyolojik yükte yaş ilerledikçe nedeni belli olmayan kanserlere bağlı erken ölüm riskine yol açmaktadır.

### **4. Biyolojik ve Moleküler Etki Mekanizmaları**

EMR'nin etkisi sadece dokuların ısınmasıyla (termal etki) sınırlı değildir. Modern biyofizik çalışmaları "termal olmayan" mekanizmalara odaklanmaktadır. En temel mekanizma, mitokondriyal zincirde elektron sızıntısına yol açarak Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) aşırı üretilmesidir [12, 13, 35, 36].

Ayrıca, zayıf elektromanyetik alanlar hücre zarındaki voltaj duyarlı kalsiyum kanallarını (VGCC) aktive ederek hücre içine kontrolsüz  $Ca^{2+}$  girişine neden olur [6, 14, 37]. Bu süreç, hücre içi nitrik oksit seviyelerini artırarak DNA'ya ve proteinlere hasar veren güçlü bir oksidan olan peroksinitrit oluşumuna yol açar [15, 38]. Uzun vadede bu etkiler, DNA onarım mekanizmalarını zayıflatabilir ve epigenetik modifikasyonlar (DNA metilasyonu) aracılığıyla gen ifadesini kalıcı olarak değiştirebilir [16, 17, 39, 40].

### **5. Çocuk Sağlığı Üzerindeki Potansiyel Etkiler**

Çocuk sağlığı üzerindeki etkiler sistemik bir yayılım gösterir:

#### **5.1. Onkolojik Perspektif ve Kanserojen Etkiler**

EMR maruziyetinin onkolojik riskleri, epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmalarının en yoğun olduğu alandır. 2011 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), mevcut kanıtlara dayanarak radyo frekanslı elektromanyetik alanları (RF-EMF) "insanlar için muhtemel kanserojen" (Grup 2B) olarak sınıflandırmıştır [9, 24].

**Çocukluk Çağı Lösemisi:** Düşük frekanslı manyetik alanların (ELF-EMF) meta-analizleri, yüksek voltaj hatları veya trafo merkezlerinin yakınında 0,3-0,4  $\mu$ T'nin üzerindeki maruziyetlerin çocukluk çağı lösemisi riskiyle istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir [8, 22, 23]. Beyin Tümörleri: Genç popülasyonlarda mobil cihaz kullanımının nöro-onkolojik etkilerini inceleyen MOBI-Kids gibi büyük ölçekli uluslararası çalışmalar, çocuklarda gelişmekte olan beyin dokusunda belirli enerji maruziyetinin gliom ve diğer merkezi sinir sistemi tümörleri üzerindeki tetikleyici rolünü çok boyutlu bir şekilde analiz etmektedir [25, 51].

## 5.2. Nörolojik ve Nörogelişimsel Etkiler

Çocuk beyninin yüksek iletkenliği ve devam eden miyelinasyon süreci, EMR'yi nörolojik bütünlük için ciddi bir risk faktörü haline getirmektedir.

**Kan-Beyin Bariyeri (BBB) ve Sinyal İletimi:** Deneysel bulgular, EMR maruziyetinin BBB geçirgenliğini artırdığını ve normalde beyin dokusuna nüfuz etmemesi gereken toksik maddelerin nöronal ortama geçmesine izin verdiğini göstermektedir [20, 41]. Bu, nöronal sinyal iletiminde bozulmalara yol açabilir ve uzun vadede nörodejeneratif süreçleri tetikleyebilir [48, 49].

**Bilişsel Fonksiyonlar ve Uyku:** EMR maruziyeti; dikkat dağınıklığı, odaklanma güçlüğü ve kısa süreli hafıza kapasitesinde azalma ile ilişkilendirilmiştir [19, 30]. Ek olarak, epifiz bezinin EMR'ye duyarlılığı nedeniyle melatonin hormonunun baskılanması, uyku mimarisini bozarak çocuklarda öğrenme ve gelişim için kritik olan derin uyku evrelerinin kısalmasına yol açar [10, 20, 47].

## 5.3. Gelişimsel ve Endokrinolojik Etkiler

EMR, biyolojik sistemler üzerinde "endokrin bozucu" bir ajan olarak etki ederek hormonal düzenlemeyi bozabilir. Fetal Duyarlılık: Organogenez sürecinde fetüsün EMR'ye maruz kalması, gelişimsel anormallikler ve doğum sonrası nörodavranışsal bozukluklarla ilişkilidir [1, 52].

**Hormonal Bozulma ve Metabolizma:** EMR'nin hipotalamus-hipofiz-gonadal eksen üzerindeki etkileri, erken ergenlik vakalarında artışla ilişkilidir [26, 27]. Ayrıca, insülin direnci ve yağ dokusu metabolizması üzerindeki bozucu etkilerin, çocukluk çağı obezitesi ve metabolik bozukluklar için ek bir çevresel risk katmanı oluşturduğu tahmin edilmektedir [52, 53].

## 5.4. Duyusal Sistemler ve 5G Teknolojisinin Etkileri

Yeni nesil 5G teknolojisiyle ön plana çıkan milimetre dalgaları (mmWave), biyofiziksel özellikleri nedeniyle vücut yüzeyindeki dokularda yoğunlaşmaktadır.

Çocukların daha ince deri tabakası ve kornea gibi yüksek su içeriğine sahip dokuların varlığı, 5G frekanslarının bu bölgelerde yüksek Özgül Emilim Oranı (SAR) değerlerine ulaşmasına neden olur [28]. Bu durum, epitel hücrelerinde oksidatif stresin birikmesi nedeniyle erken katarakt gelişimi, kornea hasarı ve çeşitli dermatolojik aşırı duyarlılık reaksiyonları (elektromanyetik dermatitler) riskini taşır [42].

## **6. Sosyal Farkındalık ve Algı Yönetimi**

Halk sağlığı yönetimindeki en temel paradokslardan biri, elektromanyetik radyasyon (EMR) hakkındaki bilimsel kanıtlar ile toplumsal algılar ve inanç sistemleri arasındaki derin uçurumdur [6, 21]. EMR'nin görünmez, kokusuz ve sessiz doğası, toplumda iki uç tepkiye yol açar: kaynağı belirsiz bir teknofobi (teknoloji korkusu) veya maruz kalmanın biyolojik etkilerini tamamen reddeden bir teknofili (teknolojiye hayranlık). Bu epistemolojik boşluk, risk iletişimini zorlaştırır ve çocukları erken yaşlardan itibaren radyasyonun zararlı etkilerinden korumak için gerekli halk sağlığı etkili politikalarının uygulanmasını engeller [21].

### **6.1. İyonlaştırıcı ve İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon Arasındaki Fark**

Toplumdaki en yaygın yanlış anlama, iyonlaştırıcı olmayan radyasyonun (Wi-Fi, mobil iletişim, radyo dalgaları) fiziksel etkilerinin, iyonlaştırıcı radyasyonun (X ışınları, gama ışınları) etkileriyle karıştırılmasıdır. İyonlaştırıcı radyasyonun atomlardan elektronları kopararak DNA'ya doğrudan zarar verme kapasitesine sahip olduğu genel olarak kabul edilirken, iyonlaştırıcı olmayan radyasyonun "termal olmayan" biyolojik etkileri (hücre sel sinyal yollarında bozucu etkiler) sıklıkla göz ardı edilmektedir. Halk sağlığı eğitiminde, iyonlaştırıcı olmayan radyasyonun, DNA'yı doğrudan parçalama bile, hücre sel oksidatif stresi tetikleyerek ve onarım mekanizmalarını bozarak "dolaylı" bir risk oluşturduğu gerçeği rasyonel bir düzeyde açıklanmalıdır [6]. Özellikle erken yaşlarda çocuklara "sağlıklı çevre" konulu eğitimlerde radyasyon kaynakları anlatılarak bu konudaki bilgi ve farkındalık düzeyleri artırılabilir. İş Sağlığı ve Güvenliği eğitimlerinde de sağlık algısı, elektromanyetik alanların sağlığa alan etkileri ve korunma yöntemleri, gelişen ve hızla artan teknolojiye bağlı hayatımıza giren yeni nesil radyasyon kaynakları ve kontrolü anlatılmalıdır.

### **6.2. Elektromanyetik Okuryazarlık: Yeni Nesil Yetkinlik**

Modern dünyada, bireylerin, özellikle çocukların yaşamlarını yönlendiren yetişkinlerin "elektromanyetik okuryazarlık" düzeyini artırmak bir lüks değil, bir zorunluluktur. Bu okuryazarlık, EMR kaynaklarını tanıma, mesafe ve süre prensiplerini anlama ve bilimsel verileri sansasyonel haberlerden ayırt etme yeteneğini içerir [5].

**Ebeveynlerin Rolü:** Ebeveynler, ev ortamında çocukların elektromanyetik hijyeninden sorumlu birincil aktörlerdir. "Korku" yerine "bilinçli sınırlama" yoluyla cihaz kullanım alışkanlıklarını yönetmek, çocukların teknolojiyle sağlıklı bir ilişki kurmalarını sağlar [21].

**Öğretmenlerin ve Eğitimcilerin Rolü:** Öğretmen eğitim müfredatına EMR ve dijital hijyen konularının dahil edilmesi, okul ortamında maruz kalmayı en aza indirmek için kritik öneme sahiptir. Eğitimcilerin bu konudaki yetkinliği, okullarda kablolu internetin yaygınlaştırılmasını ve sınıflarda akıllı cihaz yönetiminin bilimsel temelini oluşturulmasını sağlayacaktır [5, 29].

### **6.3. Bilinçli Koruma: Korkudan Stratejiye Geçiş**

Sosyal farkındalık çalışmalarının nihai amacı, toplumdaki irrasyonel kaygıları ortadan kaldırmak ve bunların yerine "Önlem İlkesi"ne dayalı somut bir koruma kültürü oluşturmaktır. Halkın, EMR maruziyetini azaltmanın teknolojiden kopmak anlamına gelmediğini; aksine, teknolojiyi biyolojik sınırlara (örneğin kablolu bağlantı tercihleri, gece cihaz kapatma rutini, mesafe kuralı) uyumlu hale getirmek anlamına geldiğini anlaması sağlanmalıdır. Bu farkındalıktaki değişim, kümülatif yükü azaltarak pediatrik popülasyonun uzun vadeli sağlık risklerinin yönetilmesinde en maliyet etkin halk sağlığı müdahalesi olacaktır [29].

## **7. Halk Sağlığı Perspektifi ve Yenilikçi Koruma Stratejileri**

Elektromanyetik radyasyon (EMR) maruziyetinin yönetimi, "görünmez çevresel risklerin" kontrolüyle ilgili modern halk sağlığı paradigmasında kritik bir sınav oluşturmaktadır. Mevcut yasal sınır değerleri ve uluslararası kılavuzlar (örneğin, ICNIRP), büyük ölçüde dokuların akut ısınmasına dayalı "termal etkilere" atıfta bulunmaktadır. Bununla birlikte, pediatrik popülasyonun karşı karşıya kaldığı gerçek tehlike, bu sınırların çok altında seviyelerde meydana gelen kronik, düşük yoğunluklu ve kümülatif maruziyettir. Mevcut standartlar, biyolojik duyarlılıkları ve uzun vadeli onkogenik riskleri kapsamada metodolojik olarak yetersizdir [32, 33, 43].

### **7.1. Temel Yol Gösterici İlkeler: Önlem ve ALARA**

Halk sağlığı müdahalelerinde bilimsel kesinliğin tam olarak sağlanamadığı ancak ciddi zarar riski bulunan alanlarda, temel yol gösterici ilke olarak "Önlem İlkesi" benimsenmelidir [31, 39]. Bu ilke, çocukların gelişimsel bütünlüğünü korumak için verilerin kesinleşmesini beklemeden koruyucu önlemler alınmasını gerektirir. Bu stratejinin özünde, radyasyon korumasının altın kuralı olan ALARA (Makul Olarak Elde Edilebilecek En Düşük Seviye) ilkesi yer almaktadır [19, 21]. ALARA, teknolojik konforu tehlikeye atmadan maruziyeti teknik olarak mümkün olan en düşük seviyeye indirmeyi amaçlar.

## 7.2. Kurumsal ve Kentsel Düzey Koruma Stratejileri

Halk sağlığı yetkilileri, bireysel çabaların ötesinde, yapısal ve kurumsal düzenlemeler yoluyla kümülatif yükü azaltmalıdır:

**Eğitim Kurumlarında Dijital Hijyen:** Okullar, çocukların zamanlarının çoğunu geçirdikleri ve bilişsel gelişimlerinin şekillendiği alanlardır. Sınıf ortamlarında Wi-Fi (kablolu ağ) yerine kablolu internet altyapısı (Ethernet/Fiber) kullanmak, ortamdaki radyo frekansı arka planını ve öğrencilerin kümülatif dozunu %80'e kadar azaltılabilir [12, 34, 40].

**Şehir Planlaması ve İmar:** Baz istasyonlarının ve yüksek gerilimli elektrik hatlarının yerleri, "hassas alanlar" (okullar, anaokulları, oyun alanları ve hastaneler) dikkate alınarak belirlenmelidir. Epidemiyolojik veriler ışığında, bu tür altyapının pediatrik yaşam alanlarından fiziksel olarak izole edilmesi veya düşük emisyonlu "küçük hücre" dağıtımının biyolojik prensiplere göre optimize edilmesi önerilir [39, 40, 41].

## 7.3. Bireysel Maruz Kalma Yönetimi ve Davranışsal Protokoller

Ev ortamındaki riski yönetmek için kamuoyunun farkındalığının artırılması şarttır. Biyofiziksel gerçekler ışığında, aşağıdaki bireysel adımlar "elektromanyetik hijyen"in bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

**Mesafe Kuralı ve Fiziksel Etkileşim:** Elektromanyetik alan şiddeti, kaynaktan uzaklığın karesiyle ters orantılı olarak azalır (Ters Kare Yasası). Cihazları vücuttan (özellikle baş ve üreme organlarından) uzak tutmak, biyolojik dokular üzerindeki SAR yükünü önemli ölçüde azaltır [12, 18, 35].

**Zaman ve Sinyal Optimizasyonu:** Gece uyku saatlerinde kablolu ağların kapatılması, melatonin salgısının korunması ve sinir onarım süreçlerinin bozulmasının önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir [23, 36]. Ayrıca, düşük sinyal gücüne sahip alanlarda (baz istasyonlarından uzakta) mobil cihazların kullanılması, bağlantı kurmak için cihaz tarafından yayılan radyasyonu yüzlerce kat artırır; bu nedenle, yalnızca sinyal gücü yüksek olduğunda telefon görüşmesi yapmak koruyucu bir önlemdir [35].

## Sonuç ve Öneriler

Elektromanyetik radyasyonun çocuk sağlığı üzerindeki etkilerine ilişkin kapsamlı çalışmalar, sorunun sadece teknik bir sınır değeri veya mühendislik parametresi olmadığını, aksine derin biyofiziksel gerçeklere dayanan bir "gelecek nesillerin korunması" stratejisi olduğunu açıkça göstermektedir. Mevcut koruma paradigmatları, iyonlaştırıcı olmayan radyasyonun etkilerini büyük ölçüde termal etki yoluyla tanımlayan statik bir modele dayanmaktadır. Bununla birlikte, bilimsel veriler, pediatrik popülasyonun karşı karşıya kaldığı gerçek riskin, bu

eşiklerin çok altında meydana gelen ve biyolojik sistemlerin temel elektrofizyolojik işleyişini bozan kronik, kümülatif ve yıkıcı "termal olmayan" etkiler olduğunu kanıtlamaktadır.

Gelecek perspektifinden bakıldığında, halk sağlığı yönetimi geleneksel "termal etki" odaklı yaklaşımı terk etmeli ve "biyolojik temelli" bir koruma modeline geçmelidir. Bu değişim, iyonlaştırıcı olmayan radyasyonun hücresel kalsiyum sinyalleme, oksidatif stres yolları ve epigenetik düzenleme üzerindeki kanıtlanmış etkilerini tanıyan yenilikçi bir mevzuat getirmelidir. Özellikle 5G ve ötesi olmak üzere milimetre dalga teknolojilerinin yaşamın her alanına entegre olduğu bir ekosistemde, çocukların ontogenetik kırılabilirliklerine (ince kafatası yapısı, yüksek doku iletkenliği ve devam eden nörogelişimsel süreçler) odaklanan yaşa özgü dozimetrik standartların oluşturulması hayati bir gerekliliktir. Bu bağlamda, "Önlem İlkesi" ve "ALARA" ilkesi teknolojik gelişmenin önündeki engeller olarak değil, teknolojinin biyolojik yaşamla sürdürülebilir entegrasyonunu sağlayan stratejik kılavuzlar olarak görülmelidir. Dijitalleşmenin kaçınılmaz olduğu eğitim ve sosyal ortamlarda, kablolu bağlantıları teşvik etmek, sosyal mesafe kurallarını toplumsal bir kültür olarak benimsemek ve elektromanyetik hijyen konusunda farkındalığı artırmak, risk yönetimi için en uygun maliyetli araçlardır. Sonuç olarak, teknolojik ilerlemenin hızı ile insan biyolojisinin evrimsel istikrarı arasında bir denge kurmak, modern halk sağlığı politikaları için en büyük zorluk olacaktır. Geleceğe yönelik öngörümüz, teknolojiyi reddetmeyen, ancak biyolojik gerçeklere ve pediatrik nörogelişimsel bütünlüğe göre optimize eden ihtiyatlı bir dijital ekosistem oluşturmaya dayanmalıdır. Geleceğin yetişkinlerinin bilişsel ve fiziksel sağlığı, bugünkü politika yapımcıların termal olmayan biyolojik etkileri tanımak için attıkları rasyonel ve insan merkezli adımlara doğrudan bağlıdır.

## KAYNAKLAR

- Atarodi Kashani, Z., et al. (2023). EMR exposure on fetal and childhood abnormalities. *Open Medicine*.
- Batool, S., et al. (2019). Benefits and hazards of electromagnetic waves. *European Review*.
- Karaca, S. (2023). Children are more exposed to electromagnetic radiation in COVID-19 lockdown. *Indonesian Journal of Public Health*.
- Ramprasad, R., et al. (2016). A Review on Hess, C. B., Thompson, H. M., Benedict, S. H., Seibert, J. A., Wong, K., Vaughan, A. T., & Chen, A. M. (2016). Exposure risks among children undergoing radiation therapy: considerations in the era of image guided radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 94(5), 978-992. *Journal of Applied Pharmacy*.
- Yılmaz, D. A., Çağırın, İ. H., Dege, G., Yıldız, M., & Yıldırım, M. S. (2022). Elektromanyetik Kirliliğin Sağlık Etkileri. *Muş Alparslan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(2), 67-79.
- Kotsis, K. T. (2025). Transforming Misconceptions into Knowledge: The Use of Artificial Intelligence in Teaching Electromagnetic Radiation. *European Journal of Open Education and E-learning Studies*, 10(3).
- Gabriel, C., & Peyman, A. (2018). Dielectric properties of biological tissues; variation with age. *Conn's Handbook of Models for Human Aging*, 939-952.
- Di Ciaula, A. (2018). Towards 5G communication systems: Are there health implications?. *International journal of hygiene and environmental health*, 221(3), 367-375.
- Calderón-Garcidueñas, L., et al. (2022). Environmental factors and the developing child: EMF exposure. *Frontiers in Public Health*.
- Fernández-Rodríguez, C. E., et al. (2018). Absorption of wireless radiation in the child versus adult brain. *IEEE Access*.
- Ziegelberger, G., Croft, R., Feychting, M., Green, A. C., Hirata, A., d'Inzeo, G., ... & Watanabe, S. (2020). Guidelines for limiting exposure to electromagnetic fields (100 kHz to 300 GHz). *Health physics*, 118(5), 483-524.
- Leković, Ž. (2025). Electromagnetic fields and oxidative stress: The link to the development of cancer, neurological diseases, and behavioral disorders. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 1-25.
- Halgamuge, M. N. (2020). Supervised machine learning algorithms for bioelectromagnetics: Prediction models and feature selection techniques using data from weak radiofrequency radiation effect on human and animals

- cells. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(12), 4595.
- Barnes, F., & Greenenbaum, B. (2016). Some Effects of Weak Magnetic Fields on Biological Systems: RF fields can change radical concentrations and cancer cell growth rates. *IEEE Power Electronics Magazine*, 3(1), 60-68.
- Yakymenko, I., Tsybulin, O., Sidorik, E., Henshel, D., Kyrylenko, O., & Kyrylenko, S. (2016). Oxidative mechanisms of biological activity of low-intensity radiofrequency radiation. *Electromagnetic biology and medicine*, 35(2), 186-202.
- Lai, H. (2021). Genetic effects of non-ionizing electromagnetic fields. *Frontiers in Public Health*.
- Planetary Health Alliance. (2018). Planetary electromagnetic pollution. *The Lancet Planetary Health*.
- Kim, J. H., Lee, J. K., Kim, H. G., Kim, K. B., & Kim, H. R. (2018). Possible effects of radiofrequency electromagnetic field exposure on central nerve system. *Biomolecules & therapeutics*, 27(3), 265.
- Markov, M., & Grigoriev, Y. (2015). Protect children from EMF. *Electromagnetic biology and medicine*, 34(3), 251-256.
- Moon, J. H. (2020). Health effects of electromagnetic fields on children. *Clinical and experimental pediatrics*, 63(11), 422.
- Scientific Committee on Emerging Newly Identified Health Risks. (2015). Opinion on potential health effects of exposure to electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics*, 36(6), 480-484.
- Malagoli, C., Malavolti, M., Wise, L. A., Balboni, E., Fabbi, S., Teggi, S., ... & Filippini, T. (2023). Residential exposure to magnetic fields from high-voltage power lines and risk of childhood leukemia. *Environmental Research*, 232, 116320.
- Guo, Y., Wang, W., & Sun, H. (2022). A systematic review and meta-analysis on the risk factors of acute myeloid leukemia. *Translational Cancer Research*, 11(4), 796.
- IARC. (2013). Non-Ionizing Radiation, Part 2: RF Electromagnetic Fields.
- Hardell, L. (2010). Wireless phone use and brain tumour risk. *Eur J Oncol*. Volume, 5, 363-378.
- Mohammed, H. N., & Taher Ali, R. (2022). The Effects of Non-Ionizing Radiation for using Electronic Devices on Female Child's Health. *Hawler Medical University*, 26(3), 46-57.

- Yao, C., Zhao, L., & Peng, R. (2022). The biological effects of electromagnetic exposure on immune cells and potential mechanisms. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 41(1), 108-117.
- Khalat, A. M., Yahya, R. A., & Azab, A. E. (2023). Electromagnetic fields: Insight into sources, and their effects on vital organs and the risk of cancer. *SAR J Anat Physiol*, 4(3), 20-32.
- Alhammadi, K., Marashdeh, H., & Hussain, M. (2023). Assessing the effect of innovation diffusion and technology readiness theories on attitude, behavioral intention and implementation of smart learning. *Cross Cultural & Strategic Management*, 30(4), 657-675.
- Lim, H., Choi, J., Joo, H., & Ha, M. (2023). Exposures to radio-frequency electromagnetic fields and their impacts on children's health—What the science knows?. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 32, 100456.
- Mortazavi, S. A. R., Megha, K., Shams, S. F., Mohammadi, S., & Mortazavi, S. M. J. (2023). Radiation from mobile phones and cell towers, risks, and protection. In *An Introduction to Non-Ionizing Radiation* (pp. 292-325). Bentham Science Publishers.
- Matthes, R., Ziegelberger, G., Lin, J., Saunders, R., Swerdlow, A., & International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. (2009). *Exposure to High Frequency Electromagnetic Fields, Biological Effects and Health Consequences (100 KHz-300 GHz): Review of the Scientific Evidence on Dosimetry, Biological Effects, Epidemiological Observations, and Health Consequences Concerning Exposure to High Frequency Electromagnetic Fields (100 KHz-300 GHz)*. P. Vecchia (Ed.). Icnirp.
- Chou, C. K. (2022). Controversy in electromagnetic safety. *International journal of environmental research and public health*, 19(24), 16942.
- McCredden, J. E., Cook, N., Weller, S., & Leach, V. (2022). Wireless technology is an environmental stressor requiring new understanding and approaches in health care. *Frontiers in public health*, 10, 986315.
- Magiera, A., & Solecka, J. (2020). RF radiation from Wi-Fi and human health. *Rocz Panstw Zakl Hig.*
- Tokpinar, A., Altuntaş, E., Değermenci, M., Yılmaz, H., & Bas, O. (2024). The impact of electromagnetic fields on human health: A review. *Middle Black Sea Journal of Health Science*, 10(2), 229-238.
- Duhaini, I. (2016). The effects of electromagnetic fields on human health. *Physica Medica*, 32, 213.

- Pall, M. L. (2016). EMFs act via activation of voltage-gated calcium channels. *Journal of Chemical Neuroanatomy*.
- Nyberg, N. R., McCredden, J. E., Weller, S. G., & Hardell, L. (2024). The European Union prioritises economics over health in the rollout of radiofrequency technologies. *Reviews on Environmental Health*, 39(1), 47-64.
- Kostoff, R. N., et al. (2020). Adverse health effects of 5G networking. *Toxicology Letters*.
- Lin, J. C. (2021). Health effects of 5G mobile networks. *IEEE Microwave Magazine*.
- Belyaev, I., & Markov, M. S. (2015). Biophysical mechanisms for nonthermal microwave effects.
- Simkó, M., & Mattsson, M. O. (2019). 5G wireless communication and health effects—A pragmatic review based on available studies regarding 6 to 100 GHz. *International journal of environmental research and public health*, 16(18), 3406.
- Chiaromello, E., et al. (2021). RF-EMF exposure assessment in complex indoor scenarios. *IJERPH*.
- Marynchenko, L. V., Nizhelska, O. I., Shirinyan, A. S., & Makara, V. A. (2019). Prospects of using biological test-systems for evaluation of effects of electromagnetic fields. *Innovative biosystems & bioengineering*, (3, no. 2), 114-124.
- Zhou, G., Xue, Y., Zhang, Z., Qin, T., Guo, L., Lai, P., ... & Ding, G. (2023). Effect of radiofrequency radiation from 5G mobile phone on blood-brain barrier in mice. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*, 176-181.
- Bonato, M., et al. (2023). ELF Electric and Magnetic Fields Exposure: Survey. *IEEE*.
- Panagopoulos, D. J. (Ed.). (2022). *Electromagnetic Fields of Wireless Communications*. CRC Press.
- Benke, G., Abramson, M. J., Brzozek, C., McDonald, S., Kelsall, H., Sanagou, M., ... & Karipidis, K. (2024). The effects of radiofrequency exposure on cognition: A systematic review and meta-analysis of human observational studies. *Environment International*, 188, 108779.
- Hocking, B. (2009). Maternal cell phone use and behavioral problems in children. *Epidemiology*, 20(2), 312.
- Van Wel, L., Huss, A., Kromhout, H., Momoli, F., Krewski, D., Langer, C. E., ... & MOBI-Kids consortium. (2024). Validation of mobile phone use recall in the multinational MOBI-kids study. *Bioelectromagnetics*, 45(7), 313-328.

- Petroulakis, N., Mattsson, M. O., Chatziadam, P., Simko, M., Gavrielides, A., Yiorkas, A. M., ... & Bogdanova, A. (2023). NextGEM: next-generation integrated sensing and analytical system for monitoring and assessing radiofrequency electromagnetic field exposure and health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(12), 6085.
- Rotondo, E., & Chiarelli, F. (2020). Endocrine-disrupting chemicals and insulin resistance in children. *Biomedicines*, 8(6), 137.





## **BÖLÜM 2**

# Acute Appendicitis, Serum Amyloid A, Peripheral Oligomeric $\alpha$ -Synuclein, and the Gut-Brain Axis: A Translational Framework for Neurodegenerative Vulnerability

*Cagatay Han Turkseven<sup>1</sup>*

## Introduction

Acute appendicitis is classically defined as an acute surgical abdominal disorder characterized by luminal obstruction, bacterial overgrowth, mucosal injury, transmural inflammation, and, in progressive cases, ischemia, necrosis, and perforation. However, the biological significance of this condition is not limited to localized appendiceal inflammation alone. The inflammatory response that develops during acute appendicitis is carried into the systemic circulation through IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , and acute-phase proteins; accordingly, acute appendicitis may also be interpreted as a model of short-lived yet intense peripheral inflammation. This perspective is important because, in recent years, relationships among peripheral immune activation, impaired intestinal barrier integrity, enteric nervous system stress responses, and protein misfolding in neurodegenerative diseases have become increasingly apparent (Adamu et al., 2024; Heidari et al., 2022; Zhang et al., 2023). For this reason, acute appendicitis should be regarded not only as a subject of diagnostic biomarker research, but also as a meaningful clinical model for examining the brain-related biological consequences of peripheral inflammation. Within this context, serum amyloid A (SAA) occupies a distinctive position. SAA is not merely a sensitive indicator of the acute-phase response; it is also a biologically active molecule with roles in lipoprotein interactions, immune cell chemotaxis, TLR-dependent signaling, and amplification of inflammation. A subset of the studies in the uploaded corpus addresses SAA in the settings of sepsis, severe trauma, systemic inflammatory response, and gastrointestinal inflammation, collectively showing that SAA is far more than a “passive laboratory parameter” (Chen et al., 2023; Li et al., 2024; Nady et al., 2024; Saleh et al., 2025). Thus, although an increase in SAA is an expected finding in a condition such as acute appendicitis that generates sudden

---

<sup>1</sup> Dr., Mersin University Medicine of Faculty, Department of Biophysics, Mersin, Turkey.  
ORCID: 0000-0002-0584-0661

and marked inflammation, the more intriguing question is how this increase might intersect with neuroinflammatory processes. The second biomarker axis,  $\alpha$ -synuclein, is the key element that distinguishes this chapter from a conventional inflammation-centered discussion.  $\alpha$ -Synuclein is well known as the central pathological protein of Parkinson's disease (PD) and other synucleinopathies. Nevertheless, current literature demonstrates that  $\alpha$ -synuclein can be detected not only in the brain, but also in serum, plasma, erythrocytes, skin, intestine, and other peripheral tissues (Cristiani et al., 2024; Jiménez-Jiménez et al., 2023; Liu et al., 2022; Magalhães & Lashuel, 2022; Zubelzu et al., 2022). Oligomeric forms, in particular, have come to the forefront of biomarker discussions because they appear to be more meaningfully related to toxicity and disease activity. Accordingly, investigating the relationship between peripheral inflammation and serum-measurable oligomeric  $\alpha$ -synuclein in acute appendicitis establishes the basis not only for a diagnostic question, but also for a pathobiological hypothesis. The third pillar of this hypothesis is the appendix itself. The appendix is no longer regarded merely as a vestigial organ; rather, it is increasingly understood as an active immune niche within gut-associated lymphoid tissue (GALT), involved in antigen sampling, B-cell responses, mucosal immunity, and interactions with the microbiota. GALT has been shown to be an immunologically distinct tissue chronically stimulated by the microbiota, exposed to a high antigen load, and linked to systemic immune cell development (Bemark et al., 2024). Consequently, appendiceal inflammation may be interpreted not simply as a local surgical event, but as a biological stressor occurring within an intensely organized immune compartment with potential systemic consequences.

The central thesis of this chapter is as follows: the intense peripheral inflammatory response arising during acute appendicitis, together with elevated SAA and appendix/GALT-based immune activation, may influence peripheral  $\alpha$ -synuclein biology; it may increase enteric neuroinflammation; and it may create a biological milieu associated with neurodegenerative vulnerability through the gut–brain axis. This proposition does not rest on an overreaching causal claim such as “acute appendicitis causes Parkinson's disease.” Rather, this chapter aims to discuss how the transient but intense inflammation of acute appendicitis may intersect, at a theoretical and translational level, with molecular networks related to neurodegeneration. Although current evidence is insufficient to establish direct causality, when appendiceal biology, the systemic effects of SAA, enteric neuroinflammation, and the peripheral  $\alpha$ -synuclein biomarker literature are considered together, Parkinson's disease appears to be the most appropriate neurodegenerative context (Menozzi et al., 2025; Oliver et al., 2025; Sun et al., 2022; Takahashi et al., 2025; Tan et al., 2022).

## **Acute Appendicitis as a High-Intensity Peripheral Inflammatory Model**

Acute appendicitis is characterized by abrupt mobilization of the peripheral immune system. In clinical practice, CRP, leukocyte count, and neutrophil percentage are commonly monitored parameters; however, the more sensitive and earlier-rising members of the acute-phase protein family may reflect the systemic impact of the disease more accurately. SAA is therefore of particular importance. The sepsis and trauma studies included among the uploaded papers show that SAA can have strong discriminatory value both on its own and as part of multimarker panels (Li et al., 2024; Saleh et al., 2025). These findings are not specific to appendicitis, but they reinforce the biological significance of SAA in clinical settings marked by severe acute inflammation. The implication for appendicitis is straightforward: SAA may represent not merely an “elevated inflammation marker,” but rather a dynamic signal reflecting the severity of peripheral inflammation and perhaps even its effects on distant organs. At this point, the temporal structure of acute appendicitis becomes especially relevant. Whereas chronic inflammatory diseases are characterized by recurrent or persistent immune activation, acute appendicitis produces a short-lived but powerful inflammatory spike. In neurodegenerative disorders, it is increasingly argued that not only chronic inflammation, but also repeated acute peripheral inflammatory events, may lower the threshold for neuroinflammation. Acute appendicitis can therefore be regarded as a human model in which the intensity of inflammatory burden may be more relevant than its duration. Investigating the relationship between SAA and peripheral oligomeric  $\alpha$ -synuclein during appendicitis thus brings into the clinical arena the question of whether high-intensity peripheral inflammation can acutely alter synuclein biology.

## **Serum Amyloid A as a Biological Mediator Rather Than a Passive Marker**

The importance of SAA lies in the fact that it is not only an acute-phase reactant, but also an active immune regulator. SAA interacts with HDL, affects immune cell migration, can modulate TLR2/TLR4 and other receptor pathways, and may amplify inflammatory responses (Behling-Kelly et al., 2022; Chen et al., 2023; Nady et al., 2024). At the level of structural biology, the potential of SAA to bind lipids and scaffold nanodiscs highlights its close relationship with membrane and lipoprotein biology (Nady et al., 2024). These features matter, because membrane interactions, inflammatory receptor activation, and protein aggregation are also central to neurodegenerative proteinopathies. When the relationship between SAA and gastrointestinal inflammation is considered, the inflammatory bowel disease literature provides a useful conceptual bridge. Chen et al. (2023) discuss in detail the role of SAA in intestinal inflammation as both a biomarker and an effector molecule. Acute appendicitis is, of course, not

inflammatory bowel disease; nevertheless, both conditions involve intense gut-related immune activation. It is therefore reasonable to conceptualize SAA in appendicitis not only as a diagnostic marker, but also as a “molecule that disseminates gut-derived systemic inflammation.” Such a framework provides a theoretical link between acute appendicitis and potential inflammatory vulnerability in the brain. Moreover, the CAPS study, which suggests an association between SAA elevation and subclinical neuroinflammation, is notable in that it indicates peripheral acute-phase responses may resonate with neurological tissues (Mulazzani et al., 2024).

### **Peripheral Oligomeric $\alpha$ -Synuclein: Why Parkinson’s Disease Is the Most Plausible Neurological Context**

The literature on peripheral  $\alpha$ -synuclein is not entirely uniform; nevertheless, a discernible pattern exists.  $\alpha$ -Synuclein, and particularly oligomeric  $\alpha$ -synuclein, can be measured in serum, plasma, and erythrocytes, and in some studies has shown associations with early PD, disease severity, or progression; importantly, beyond its role in aggregation,  $\alpha$ -synuclein is increasingly recognized as a mediator of early synaptic dysfunction and network-level alterations (Calabresi et al., 2023; Cristiani et al., 2024; Liu et al., 2022). By contrast, heterogeneity remains high at the meta-analytic level, and not all studies report findings in the same direction (Zubelzu et al., 2022). This does not imply that the biomarker lacks value; rather, it suggests that preanalytical variability, matrix differences, assay standardization, and disease stage are all highly influential. Precisely for this reason, if peripheral oligomeric  $\alpha$ -synuclein is to be studied in acute appendicitis, the biological rationale may be strong, but the methodological design must be exceptionally rigorous. Parkinson’s disease is the most appropriate neurological disorder for the purposes of this chapter, because  $\alpha$ -synuclein pathobiology is directly central to PD. In addition, the wide literature concerning prodromal gastrointestinal symptoms in PD,  $\alpha$ -synuclein accumulation in the enteric nervous system, the hypothesis of vagal propagation, and the microbiota-gut-brain axis is highly compatible with an appendicitis/appendix-based hypothesis (Menozzi et al., 2025; Oliver et al., 2025; Sun et al., 2022; Takahashi et al., 2025; Tan et al., 2022). While inflammatory links may also be proposed for other neurodegenerative disorders such as Alzheimer’s disease, the biological fit is far stronger in PD because of the relevance of serum-measurable oligomeric  $\alpha$ -synuclein. The experimental perspective offered by Xiang et al. (2025), in which gut-induced propagation of  $\alpha$ -synuclein and tau is considered within a single framework, also supports a broader conceptual background in which peripheral and enteric events may intersect with central proteinopathic processes.

## **Appendix, GALT, and the Immunobiology of a Putative Trigger Site**

The significance of the appendix becomes decisive at this stage. GALT is an organized lymphoid tissue in constant interaction with the microbiota, functioning under chronic antigenic load and capable of shaping both mucosal and systemic immunity (Bemark et al., 2024). These features render the appendix much more than a simple intestinal appendage. With its concentration of antigen sampling, B-cell activation, immune tolerance, and inflammatory responses, this region may, when acutely inflamed, act not only as a site of local tissue injury but also as a center for the generation of potent immune signals. This, in turn, makes the systemic rise in SAA and the potential immune-neuronal interactions during appendicitis more biologically meaningful. The PD literature makes the appendix even more compelling. Tan et al. (2022), Menozzi et al. (2025), Oliver et al. (2025), and Takahashi et al. (2025) critically summarize enteric  $\alpha$ -synuclein accumulation, gut-origin hypotheses, and the “body-first” model of PD. The central message emerging from this literature is that the gastrointestinal system may not merely be an organ system affected by disease; in some patients, it may represent an early stage of the disease or an amplifying compartment. Because of its richness in GALT and its central role in mucosal immunity, the appendix is a logical focal point within this discussion. This does not mean that appendicitis causes PD, but it does mean that inflammation occurring within the appendix may be biologically distinctive because it takes place in a tissue environment already relevant to synuclein biology.

### **Enteric Neuroinflammation as the Missing Mechanistic Bridge**

If a mechanistic connection is to be established between acute appendicitis and neurodegeneration, serum biomarkers alone will not be sufficient. The missing link is the enteric nervous system and enteric neuroinflammation. Breßer et al. (2025) open an important window in this regard by showing that resident macrophages can interact closely with enteric neurons during gut inflammation, triggering synaptic disruption and neuronal death programs. Although this study does not directly investigate appendicitis, it demonstrates that acute intestinal inflammation can leave neurodegenerative signatures in enteric neurons. If acute gut inflammation is capable of activating degenerative stress programs in enteric neurons, then the notion that acute appendix-centered inflammation may engage similar axes is translationally defensible. Reviews focusing on enteric glia and the microbiota-gut-brain axis further complete this picture. dos Santos et al. (2023) discuss in detail the mutually reinforcing cycle among enteric glia, epithelial barrier dysfunction, inflammation, and  $\alpha$ -synuclein misfolding. Kalyanaraman et al. (2024) and Li et al. (2023) likewise emphasize the multilayered relationships among microbiota-derived metabolites, short-chain fatty acids, oxidative stress, and  $\alpha$ -synuclein aggregation in the context of PD.

The theoretical framework for appendicitis therefore becomes clearer: acute inflammation may produce not only a systemic increase in SAA, but also transient yet biologically meaningful changes in enteric glia, macrophages, barrier integrity, and  $\alpha$ -synuclein handling.

### **Neuroinflammation, Innate Immunity, and the Relevance of $\alpha$ -Synuclein-Driven Immune Signaling**

Neurodegeneration is no longer explained solely through the lens of “protein accumulation.” Microglial activation, TLR signaling, inflammatory kinases, the cGAS–STING axis, and central responses to peripheral immune stimuli have all come to the forefront (Adamu et al., 2024; Fornari Laurindo et al., 2023; Gulen et al., 2023; Heidari et al., 2022; Woo et al., 2024; Zhang et al., 2023; Zhu et al., 2022). It is particularly important here that  $\alpha$ -synuclein itself is a protein capable of activating immune pathways. Oligomeric  $\alpha$ -synuclein is associated with microglial activation, TLR2/TLR4 signaling, and proinflammatory responses; moreover, there is evidence suggesting that systemic inflammation may influence  $\alpha$ -synuclein expression or pathological processing (Forloni, 2023; Heidari et al., 2022; Zhang et al., 2023). Accordingly, if a positive relationship were observed between SAA elevation and oligomeric  $\alpha$ -synuclein in acute appendicitis, it would be difficult to interpret this merely as the coincidental co-occurrence of two simultaneous parameters; rather, it would suggest a shared background of immune activation. Even so, methodological and conceptual caution remains essential. Current literature suggests that peripheral inflammation may contribute to central neurodegenerative processes; however, it is not sufficient to conclude that a single acute inflammatory episode determines future PD risk in clinical terms. For this reason, the language used in a chapter of this kind must be grounded in plausibility and biological coherence, while carefully avoiding causal overstatement. Scientifically, the strongest formulation is that acute appendicitis is “a clinical model that renders visible peripheral immune and enteric mechanisms associated with neurodegenerative vulnerability.”

### **A Unified Translational Hypothesis**

Within this framework, the unifying hypothesis may be stated as follows: during acute appendicitis, the inflammation localized to the appendix/GALT axis produces a marked systemic acute-phase response and substantial elevation of SAA. At the same time, the enteric nervous system, macrophages, and glial cells are subjected to inflammatory stress. This environment may generate biological pressure capable of influencing  $\alpha$ -synuclein expression, misfolding, oligomerization, or clearance. The resulting peripheral and enteric alterations may, particularly in individuals already predisposed to neuroinflammation because of genetic or age-related factors, create a “priming milieu” that contributes to neurodegenerative processes through the gut–brain axis. In this

model, SAA serves as the circulating signature of acute inflammatory burden, whereas oligomeric  $\alpha$ -synuclein is a candidate circulating biomarker related to synucleinopathic vulnerability. Assessing both together may be more informative than evaluating either in isolation.

The strongest aspect of this hypothesis is that the two biomarkers in question do not appear biologically independent. SAA represents the severity of peripheral inflammatory burden, whereas oligomeric  $\alpha$ -synuclein represents proteinopathic and synucleinopathic fragility. The appendix, in turn, emerges as the anatomical intersection of these two processes: it is both a GALT-centered immune organ and a gastrointestinal structure connected to the enteric neural network. Acute appendicitis therefore offers an unexpected yet intellectually coherent translational bridge between “acute abdominal surgery” and “neurodegenerative biology.”

### **Clinical and Research Implications**

This model has several direct implications for both clinical and research practice. First, simultaneous measurement of SAA and serum oligomeric  $\alpha$ -synuclein in cohorts with acute appendicitis is feasible and practically implementable. Second, sampling timing will be critical; serial measurements obtained preoperatively, in the early postoperative period, and during recovery may reveal how biomarker dynamics evolve alongside inflammation. Third, analyses should move beyond simple diagnostic comparisons and incorporate multivariable models including perforation status, histopathological severity, CRP/leukocyte levels, age, and family history of neurological disease. Fourth, if this framework is validated, acute appendicitis could provide a novel clinical platform for testing how short-term peripheral inflammation influences synuclein biology in humans. Nonetheless, the limitations are clear. Much of the current literature is centered on PD, the gut–brain axis, peripheral  $\alpha$ -synuclein, and general neuroinflammation; direct evidence linking acute appendicitis to long-term neurodegenerative outcomes remains limited. Consequently, the scientific strength of this chapter lies not in any claim of direct proof, but in the careful integration of biologically convergent lines of evidence that have not typically been considered together. The true novelty is not to present acute appendicitis as a condition that “causes” neurodegenerative disease, but to demonstrate that it may serve as a translational window through which SAA, enteric immunity, and  $\alpha$ -synuclein can be studied in concert.

### **Conclusions**

Acute appendicitis has traditionally been approached primarily as a surgical and infectious-inflammatory disorder. Yet when the unique position of the appendix within GALT, the active inflammatory biology of SAA, the emerging

evidence on enteric neuroinflammation, and the literature on peripheral oligomeric  $\alpha$ -synuclein biomarkers are considered together, acute appendicitis takes on a much broader biological significance. It may represent a powerful human model for examining how peripheral inflammation intersects with proteinopathic and neuroinflammatory networks.

Accordingly, the most coherent and up-to-date framework is to consider SAA and serum oligomeric  $\alpha$ -synuclein together in acute appendicitis and to situate this pair within the appendix-GALT-enteric nervous system–gut–brain axis continuum in the context of Parkinson’s disease. Current evidence is insufficient to establish causality; however, the biological rationale is strong, the translational potential is substantial, and this axis constitutes an important candidate for well-designed prospective clinical studies.

## REFERENCES

- Adamu, A., Li, S., Gao, F., & Xue, G. (2024). The role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: Current understanding and future therapeutic targets. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16, Article 1347987. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1347987>
- Behling-Kelly, E., Haak, C. E., Carney, P., Waffle, J., Eaton, K., & Goggs, R. (2022). Acute phase protein response and changes in lipoprotein particle size in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36, 1742–1753. <https://doi.org/10.1111/jvim.16420>
- Bemark, M., Pitcher, M. J., Dionisi, C., & Spencer, J. (2024). Gut-associated lymphoid tissue: A microbiota-driven hub of B cell immunity. *Trends in Immunology*, 45, 211–223. <https://doi.org/10.1016/j.it.2024.01.006>
- Breßer, M., Siemens, K. D., Schneider, L., Lunnebach, J. E., Leven, P., Glowka, T. R., Oberländer, K., De Domenico, E., Schultze, J. L., Schmidt, J., Kalff, J. C., Schneider, A., Wehner, S., & Schneider, R. (2025). Macrophage-induced enteric neurodegeneration leads to motility impairment during gut inflammation. *EMBO Molecular Medicine*, 17, Article e00189. <https://doi.org/10.1038/s44321-024-00189-w>
- Calabresi, P., Mechelli, A., Natale, G., Volpicelli-Daley, L., Di Lazzaro, G., & Ghiglieri, V. (2023). Alpha-synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: From overt neurodegeneration back to early synaptic dysfunction. *Cell Death & Disease*, 14, Article 176. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05672-9>
- Chen, R., Chen, Q., Zheng, J., Zeng, Z., Li, L., Chen, M., & Zhang, S. (2023). Serum amyloid protein A in inflammatory bowel disease: From bench to bedside. *Cell Death Discovery*, 9, Article 154. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01455-5>
- Cristiani, C. M., Scaramuzzino, L., Quattrone, A., Parrotta, E. I., Cuda, G., & Quattrone, A. (2024). Serum oligomeric  $\alpha$ -synuclein and p-tau181 in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 6882. <https://doi.org/10.3390/ijms25136882>
- dos Santos, J. C. C., Lima, M. P. P., de Castro Brito, G. A., & Viana, G. S. B. (2023). Role of enteric glia and microbiota-gut-brain axis in Parkinson disease pathogenesis. *Ageing Research Reviews*, 84, 101812. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101812>
- Fornari Laurindo, L., Dias, J. A., Araújo, A. C., Pomini, K. T., Galhardi, C. M., Detregiachi, C. R. P., Haber, L. S. A., Roque, D. D., Bechara, M. D., de Castro, M. V. M., Pereira, E. S. B. M., Tofano, R. J., Borgo, I. J. S. G., &

- Barbalho, S. M. (2023). Immunological dimensions of neuroinflammation and microglial activation: Exploring innovative immunomodulatory approaches to mitigate neuroinflammatory progression. *Frontiers in Immunology*, 14, Article 1305933. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1305933>
- Forloni, G. (2023). Alpha-synuclein: Neurodegeneration and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5914. <https://doi.org/10.3390/ijms24065914>
- Gulen, M. F., Samson, N., Keller, A., Schwabenland, M., Liu, C., Glück, S., Thacker, V. V., Favre, L., Mangeat, B., Kroese, L. J., Krimpenfort, P., & Ablasser, A. (2023). cGAS-STING drives ageing-related inflammation and neurodegeneration. *Nature*, 620, 374-380. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06373-1>
- Heidari, A., Yazdanpanah, N., & Rezaei, N. (2022). The role of Toll-like receptors and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 19, Article 135. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02496-w>
- Jiménez-Jiménez, F. J., Alonso-Navarro, H., García-Martín, E., Santos-García, D., Martínez-Valbuena, I., & Agúndez, J. A. G. (2023). Alpha-synuclein in peripheral tissues as a possible marker for neurological diseases and other medical conditions. *Biomolecules*, 13(8), 1263. <https://doi.org/10.3390/biom13081263>
- Kalyanaraman, B., Cheng, G., & Hardy, M. (2024). Gut microbiome, short-chain fatty acids, alpha-synuclein, neuroinflammation, and ROS/RNS: Relevance to Parkinson's disease and therapeutic implications. *Redox Biology*, 71, 103092. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103092>
- Li, M., Qin, Y.-J., Zhang, X.-L., Zhang, C.-H., Ci, R.-J., Chen, W., Hu, D.-Z., & Dong, S.-M. (2024). A biomarker panel of C-reactive protein, procalcitonin and serum amyloid A is a predictor of sepsis in severe trauma patients. *Scientific Reports*, 14, 628. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51414-y>
- Li, Z., Liang, H., Hu, Y., Lu, L., Zheng, C., Fan, Y., Wu, B., Zou, T., Luo, X., Zhang, X., Zeng, Y., Liu, Z., Zhou, Z., Yue, Z., Ren, Y., Li, Z., Su, Q., & Xu, P. (2023). Gut bacterial profiles in Parkinson's disease: A systematic review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 29, 140-157. <https://doi.org/10.1111/cns.13990>
- Liu, G., Yu, Z., Gao, L., Zheng, Y., & Feng, T. (2022). Erythrocytic alpha-synuclein in early Parkinson's disease: A 3-year longitudinal study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 104, 44-48. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.09.011>

- Magalhães, P., & Lashuel, H. A. (2022). Opportunities and challenges of alpha-synuclein as a potential biomarker for Parkinson's disease and other synucleinopathies. *npj Parkinson's Disease*, 8, Article 93. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00357-0>
- Menozzi, E., Schapira, A. H. V., & Borghammer, P. (2025). The gut-brain axis in Parkinson disease: Emerging concepts and therapeutic implications. *Movement Disorders Clinical Practice*, 12, 904-916. <https://doi.org/10.1002/mdc3.70029>
- Mulazzani, E., Böhm, L., Christmann, T., Krumbholz, M., Kümpfel, T., & Havla, J. (2024). Optical coherence tomography assessment of disease activity in cryopyrin-associated periodic syndrome. *European Journal of Neurology*, 31, e16301. <https://doi.org/10.1111/ene.16301>
- Nady, A., Reichheld, S. E., & Sharpe, S. (2024). Structural studies of a serum amyloid A octamer that is primed to scaffold lipid nanodiscs. *Protein Science*, 33, e4983. <https://doi.org/10.1002/pro.4983>
- Oliver, P. J., Civitelli, L., & Hu, M. T. (2025). The gut-brain axis in early Parkinson's disease: From prodrome to prevention. *Journal of Neurology*, 272, Article 413. <https://doi.org/10.1007/s00415-025-13138-5>
- Saleh, N. Y., Abo El Fotoh, W. M., Habib, M. S., & Deraz, S. E. (2025). Serum amyloid A and proadrenomedullin as early markers in critically ill children with sepsis. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 68(8), 578-586. <https://doi.org/10.3345/cep.2024.01928>
- Sun, X., Xue, L., Wang, Z., & Xie, A. (2022). Update to the treatment of Parkinson's disease based on the gut-brain axis mechanism. *Frontiers in Neuroscience*, 16, Article 878239. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.878239>
- Takahashi, R., Yamakado, H., Uemura, N., Taguchi, T., & Ueda, J. (2025). The gut-brain axis based on  $\alpha$ -synuclein propagation—Clinical, neuropathological, and experimental evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(9), 3994. <https://doi.org/10.3390/ijms26093994>
- Tan, A. H., Lim, S. Y., & Lang, A. E. (2022). The microbiome-gut-brain axis in Parkinson disease—From basic research to the clinic. *Nature Reviews Neurology*, 18, 476-495. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00681-2>
- Woo, M. S., Mayer, C., Binkle-Ladisch, L., Sonner, J. K., Rosenkranz, S. C., Shaposhnykov, A., Rothhammer, N., Tsvilovskyy, V., Lorenz, S. M., Raich, L., Bal, L. C., Vieira, V., Wagner, I., Bauer, S., Glatzel, M., Conrad, M., Merkler, D., Freichel, M., & Friese, M. A. (2024). STING orchestrates the neuronal inflammatory stress response in multiple sclerosis. *Cell*, 187, 4043-4060. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.05.031>

- Xiang, J., Tang, J., Kang, F., Ye, J., Cui, Y., Zhang, Z., Wang, J., Wu, S., & Ye, K. (2025). Correction: Gut-induced alpha-synuclein and tau propagation initiate Parkinson's and Alzheimer's disease co-pathology and behavior impairments. *Neuron*, 113, 3300-3302. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2025.09.015>
- Zhang, W., Xiao, D., Mao, Q., & Xia, H. (2023). Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 267. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01486-5>
- Zhu, B., Yin, D., Zhao, H., & Zhang, L. (2022). The immunology of Parkinson's disease. *Seminars in Immunopathology*, 44, 659-672. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00947-3>
- Zubelzu, M., Morera-Herreras, T., Irastorza, G., Gomez-Esteban, J. C., & Murueta-Goyena, A. (2022). Plasma and serum alpha-synuclein as a biomarker in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 99, 107-115. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.06.001>