

FİZYOLOJİ ALANINDA AKADEMİK TARTIŞMALAR

Editör: Doç.Dr. Mehmet ÜYÜKLÜ

yaz
yayınları

Fizyoloji Alanında Akademik Tartifsmalar

Editör

Doç.Dr. Mehmet ÜYÜKLÜ

yaz
yayınları

2026

Fizyoloji Alanında Akademik Tartışmalar

Editör: Doç.Dr. Mehmet ÜYÜKLÜ

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8996-81-4

Haziran 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

- Egzersizde Sürekli Glukoz İzlemenin Fizyolojik Sınırlılıkları: Sensör- Fizyoloji Uyumsuzluğunun Mekanizmaları ve Klinik Yansımaları1**
Semiha KANAÇ
- Kırmızı Kan Hücrelerinin Şekil Değiştirebilme Özellikleri22**
Mehmet ÜYÜKLÜ
- Electrochemical Biosensors in Cardiovascular Physiology: From Biomarker-Based Molecular Monitoring to Point-of-Care Diagnosis39**
Zehra Gül YAŞAR

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

EGZERSİZDE SÜREKLİ GLUKOZ İZLEMENİN FİZYOLOJİK SINIRLILIKLARI: SENSÖR- FİZYOLOJİ UYUMSUZLUĞUNUN MEKANİZMALARI VE KLİNİK YANSIMALARI

Semiha KANAÇ¹

1. GİRİŞ

Diyabet yönetiminde glisemik kontrolün sürdürülmesi, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların azaltılması açısından birincil tedavi hedefi olmaya devam etmektedir. Geleneksel kendi kendine kan glukozu izlemi (SMBG), yalnızca anlık değerleri yansıtmakta; gün içindeki dinamik dalgalanmaları ve asemptomatik hipoglisemi ataklarını yeterince ortaya koyamamaktadır (Boland et al., 2001). Bu sınırlılıkları gidermek amacıyla geliştirilen sürekli glukoz izleme (CGM) sistemleri, subkutan interstisyel sıvıdan her 5 dakikada bir ölçüm yaparak günde 288 veri noktası üretmekte; hipoglisemi eğilimlerinin erken tespitini, glukoz trend izlemeni ve kapalı döngü insülin sistemleri için veri akışını mümkün kılmaktadır (Skyler, 2009; Ward, 2004).

CGM sistemleri kan glukozunu doğrudan değil, interstisyel sıvı üzerinden ölçmektedir. Kararlı koşullarda bu fark klinik açıdan önemsizken, glukozun hızla değiştiği egzersiz ortamında iki kompartman arasındaki gecikme ("lag") klinik açıdan belirleyici hale gelmektedir (Rebrin, Steil, Van Antwerp, & Mastrototaro, 1999; Siegmund, Heinemann, Kolassa, & Thomas, 2017). Egzersiz sırasında gelişen GLUT4

¹ Doktora Öğrencisi, Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-7150-9504.

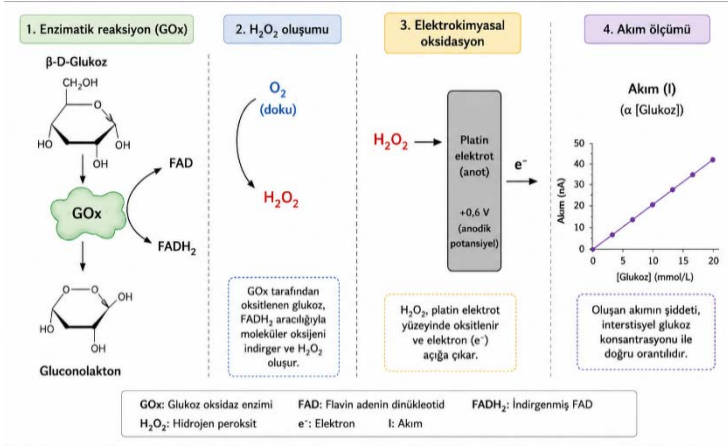
translokasyonu, hepatik glukoz üretimi, katekolamin salınımı ve periferel dolaşım değışiklikleri glukoz kinetiğini önemli ölçüde etkileyerek sensör-fizyoloji uyumsuzluğunu artırmaktadır (Richter & Hargreaves, 2013). Aerobik egzersiz sırasında CGM'nin kan glukozunu ortalama 12 ± 11 dakika gecikmeli yansıttığı ve MARD değerinin %8'den %13'e yükseldiğı bildirilmektedir (Zaharieva et al., 2019).

Bu bölümde söz konusu uyumsuzluk; sensör biyofiziğı, interstisyel glukoz kinetiğı, egzersiz metabolizması ve periferel dolaşım değışiklikleri çerçevesinde sistematik biçimde ele alınmaktadır. Farklı egzersiz modellerinin sensör performansı üzerindeki etkileri, CGM platformları arası karşılaştırmalar ve klinik yansımalar güncel literatür doğrultusunda değerlendirilmektedir.

2. CGM SİSTEMLERİNİN BİYOFİZYOLOJİK TEMELİ

2.1. GOx Elektrokimyasal Mekanizması ve Oksijen Bağımlılığı

Ticari CGM sistemleri, glukoz oksidaz (GOx) enzimi tabanlı amperometrik biyosensörler aracılığıyla interstisyel sıvıdaki β -D-glukoz konsantrasyonunu ölçmektedir (Wang, 2008). GOx, glukozun glukonolaktone oksidasyonunu katalize ederken FAD kofaktörünü FADH₂'ye indirger; FADH₂ moleküler oksijen ile reaksiyona girerek H₂O₂ açığa çıkarır. H₂O₂, yaklaşık +0,6 V anodik potansiyel uygulanan platin elektrot üzerinde oksitlenerek elektron akımı oluşturur; bu akım interstisyel glukozla doğru orantılıdır (Blevins, 2010; Wang, 2008).



Şekil 1. CGM sensöründe GOx tabanlı elektrokimyasal reaksiyon şeması. Kaynak: Wang (2008) ve McGarraugh (2009) temel alınarak orijinal olarak çizilmiştir.

Amperometrik sensörlerde karşılaşılan temel sorunlardan biri oksijen bağımlılığıdır. Fizyolojik koşullarda interstisyel glukoz düzeyleri oksijen konsantrasyonundan daha yüksek olduğundan reaksiyonun hız sınırlayıcı basamağı oksijen haline gelebilmektedir (Wang, 2008). Bu durum sensör doğruluğunu etkileyebildiğinden farklı membran teknolojileri geliştirilmiştir. Dexcom sistemlerinde poliüretan bazlı bariyer membranlar kullanılırken, bazı sistemlerde oksijen bağımlılığını azaltmaya yönelik silikon-polimer yapılar tercih edilmektedir.

Abbott FreeStyle Libre sistemlerinde ise elektron transferi için moleküler oksijen yerine osmiyum bazlı redoks polimerleri kullanan “wired enzyme” teknolojisi uygulanmaktadır (Degani & Heller, 1987). Bu yaklaşım sensör seçiciliğini artırırken elektroaktif interferansları azaltabilmektedir.

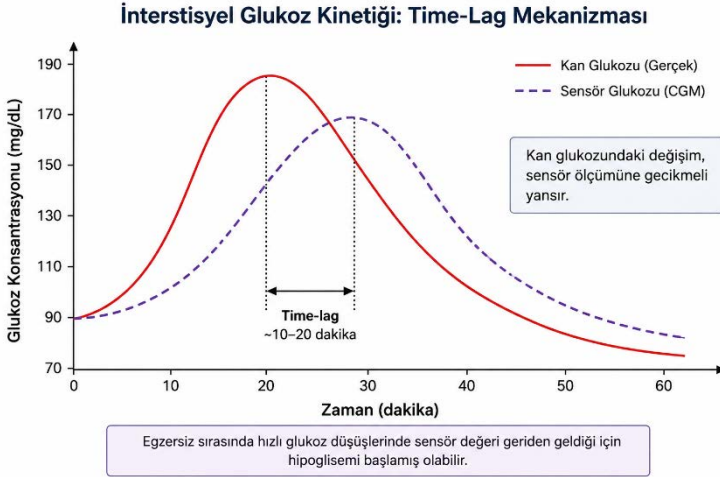
2.2. İnterstisyel Glukoz Kinetiği ve Zaman Gecikmesi (Time Lag) Mekanizması

Glukozun plazmadan interstisyel sıvıya geçişi kılcal damar endotelinden gerçekleşen difüzyon ile sağlanmaktadır. Bu

süreçte plazma kaynak kompartmanı, interstisyel alan ise glukoz tüketim havuzu olarak davranmaktadır. Ancak plazma glukozundaki değişiklikler interstisyel sıvıya anlık olarak yansımamaktadır (Cobelli, Schiavon, Dalla Man, Basu, & Basu, 2016).

Fizyolojik koşullarda glukoz difüzyonuna bağlı gecikme genellikle 5–15 dakika arasında değişmektedir (Siegmund et al., 2017). Sensör membranından geçiş süresi ve cihazın algoritmik filtreleme süreçleri de eklendiğinde toplam gecikme süresi daha da uzayabilmektedir (Blevins, 2010).

Bu gecikme özellikle glukoz değişim hızının arttığı egzersiz koşullarında klinik açıdan belirgin hale gelmektedir. İnsülin düzeyi, doku perfüzyonu, kapiller geçirgenlik ve hücresel glukoz tüketim hızı gecikmenin dinamik olarak değişmesine neden olmaktadır (Aussedat et al., 2000).



Şekil 2. Kan glukozu ile sensör tarafından ölçülen interstisyel glukoz arasındaki fizyolojik zaman gecikmesinin (time-lag) sematik gösterimi. Egzersiz sırasında sensör glukoz değişimlerini gecikmeli olarak yansıtmaktadır.

3. EGZERSİZ FİZYOLOJİSİ VE GLUKOZ HOMEOSTAZI

Akut fiziksel aktivite, enerji substratlarının hücresel dağılımı açısından organizmanın en belirgin stresörlerinden biridir. Egzersiz başladığında iskelet kasının artan metabolik talebi, dolaşımdaki glukozun hücre içine alımını dinlenme koşullarına kıyasla 30 ila 50 kat aralığında artırır (Katz, Broberg, Sahlin, & Wahren, 1986). Bu yüksek alım oranı; hemodinamik glukoz iletimi, hücre zarı boyunca taşınım ve hücre içi fosforilasyon basamakları üzerinden düzenlenir (Rose & Richter, 2005).

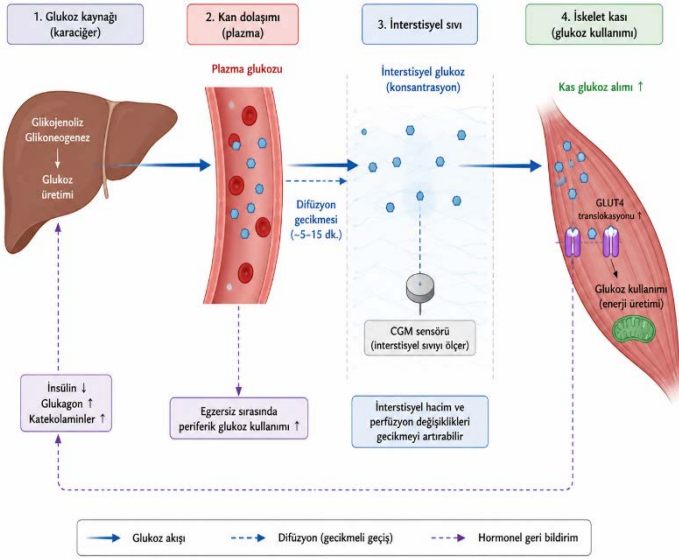
3.1. Kardiyovasküler Adaptasyon ve Glukoz İletimi:

Egzersizin başlangıcında vagal tonus baskılanır ve sempatik sinir sistemi faaliyete geçer; bu doğrultuda kalp debisi dinlenme halindeki 5 L/dk seviyesinden, yoğun egzersizde 20-25 L/dk'ye ulaşabilir. Lokal doku seviyesinde azalan oksijen parsiyel basıncı (pO_2), artan karbondioksit (pCO_2) ve düşük doku pH'ı iskelet kası arteriyollerinde belirgin bir vazodilatasyona neden olur. Dinlenme halinde kapalı olan kılcal damarlar devreye girerek doku yüzey alanını beş kat genişletir (Andersen & Saltin, 1985). Artan kan perfüzyonu, glukozu kılcal damar lümenine hızla ileterek ortalama kapiller glukoz konsantrasyonunun düşmesini engeller ve dokuya doğru difüzyon için gereken yüksek konsantrasyon gradyanını korur (MacLean, Bangsbo, & Saltin, 1999).

3.2. Sarkolemmal Taşınım ve GLUT4

Translokasyonu: Glukozun sarkolemma ve T-tübülleri boyunca kas hücresine alınması Glukoz Taşıyıcı Tip-4 (GLUT4) proteinlerine bağlıdır (Huang & Czech, 2007). Dinlenme koşullarında inaktif veziküllerde depolanan GLUT4 moleküllerinin hücre zarına translokasyonu klasik olarak insülin ile tetiklenirken; egzersiz, insülinin tamamen bağımsız

mekanizmalarla bu süreci indükler (Richter & Hargreaves, 2013). Kasılma sırasında artan hücre içi kalsiyum (Ca^{+2}) iyonları ve hidrolize edilen ATP sonucu uyarılan $5'$ -AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) hücrel enerji sensörü olarak görev yapar (Rose & Hargreaves, 2003). Ek olarak, reaktif oksijen türleri (ROS), nitrik oksit (NO) ve küçük bir Rho ailesi GTPaz'ı olan Rac1 proteininin aktivasyonu, GLUT4 veziküllerinin plazma zarına hızla yerleşmesini sağlar (Sylov, Kleinert, Richter, & Jensen, 2017). Bu insülin-bağımsız iletim, kanda glukoz oldukça dokunun glukozu sürekli emmesine neden olur.



Şekil 3. Egzersiz sırasında artan kas kontraksiyonu ile GLUT4 translokasyonu ve glukozun iskelet kasına alım mekanizması.

Richter ve Hargreaves (2013) ile Sylov ve ark. (2017) temel alınarak oluşturulmuştur.

3.3. Hücre İçi Fosforilasyon ve Heksokinaz Dinamiği:

Glukoz sitoplazmaya girdikten sonra heksokinaz enzimi tarafından glukoz-6-fosfata (G-6-P) dönüştürülerek hücre içinde hapsedilir. Egzersizin şiddetli başlangıç evrelerinde hızlanan glikojenoliz, sitoplazmada yüksek miktarda G-6-P birikimine yol

açar. G-6-P, heksokinaz enziminin allosterik bir inhibitörüdür. Biriken G-6-P heksokinazı baskıladığında hücre içi serbest glukoz anlık olarak yükselir ve plazmadan alım geçici olarak sınırlandırılır. Egzersiz devam edip glikojen depoları azaldıkça G-6-P seviyeleri düşer, heksokinaz üzerindeki inhibisyon kalkar ve glukoz kandan kas dokusuna yoğun bir şekilde çekilmeye başlar (Katz et al., 1986).

3.4. Hepatik Regülasyon: İskelet kasındaki artmış periferik glukoz tüketimi, sistemik hipoglisemiye önlemek için karaciğer glukoz üretimi tarafından dengelenmek zorundadır. Yüksek şiddetli egzersizlerde artan katekolaminler (epinefrin, norepinefrin) karaciğerde glikojenolizi ve glukoneogenezi uyarır (Marliss & Vranic, 2002). Kas dokusunda anaerobik glikoliz sonucu üretilen laktat, Cori döngüsü aracılığıyla karaciğere taşınır ve glukoneogenez için öncül substrat olarak kullanılarak yeni glukoz sentezlenir (Trefts, Williams, & Wasserman, 2015).

4. SENSÖR-FİZYOLOJİ UYUMSUZLUĞUNUN MEKANİZMALARI

Sürekli glukoz izleme sistemlerinin egzersiz sırasındaki doğruluk kayıpları basit bir algoritmik hatadan ziyade, metabolik ve hemodinamik adaptasyonların elektrokimyasal ölçüm süreçleriyle girdiği etkileşimin bir sonucudur.

4.1. Starling Kuvvetleri ve Periferik Sıvı Kayması: Egzersizde artan kan akışı kılcal damar hidrostatik basıncını artırarak, interstisyel sıvı hacminde %15 ila %20 oranında hızlı bir artışa neden olur (Lundvall, Mellander, Westling, & White, 1972). Bu lokal hipervolemi, glukozun difüzyon mesafesini uzatarak ölçümde belirgin bir zaman gecikmesine yol açar (Moser, Yardley, & Bracken, 2018).

4.2. Hızlı Glukoz Klirensi (Kinetik Uyumsuzluk):

İskelet kası glukoz alımını 30-50 kat artırdığında karaciğer bu hızı tam zamanlı dengeleyemezse plazma glukozu hızla düşer (Wasserman, 2009). Vasküler alandan interstisyel sıvıya glukoz geçiş hızının (itme), kasın tüketim hızından (çekme) yavaş kalması; sensörün hipoglisemiye geç fark etmesine ve glukoz düzeylerini kandan yüksek raporlamasına neden olur (Aussedat et al., 2000; Biagi et al., 2018).

4.3. Hipertermi ve Dehidrasyon:

Enerji üretiminin yaklaşık %80'i ısıya dönüşürken, terlemeye bağlı plazmada %20'ye (1 Litre) varan sıvı kaybı gelişir (Nybo, 2008). Bu dehidrasyon, interstisyel ozmolariteyi %7-10 (20-30 mmol/L) yükseltip glukoz difüzyonunu yavaşlatır; ayrıca artan doku sıcaklığı enzimatik reaksiyon hızlarını değiştirerek termal artefaktlar oluşturur (José, Mora-Rodriguez, Below, & Coyle, 1997).

4.4. Lokal pH ve Mekanik Bası Artefaktları:

Anaerobik metabolizmanın hızlanmasıyla salınan laktat ve serbest H⁺ iyonları lokal asidoza (düşük pH) yol açarak, H₂O₂ oksidasyonuna dayalı sensörlerde elektrokimyasal gürültü yaratır (Cairns & Lindinger, 2025; Robergs, Ghiasvand, & Parker, 2004). Buna ek olarak, kas kasılmalarının sensör üzerinde yarattığı mekanik kompresyon kılcal damarları geçici olarak kapatarak (kompresyon iskemisi) kandan bağımsız, hatalı hipoglisemi alarmlarını tetikleyebilmektedir (Moser et al., 2018).

5. EGZERSİZ TÜRLERİNE GÖRE CGM PERFORMANSINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

Sürekli glukoz izleme sistemlerinin analitik performansı ve fizyolojik zaman gecikmesi, uygulanan fiziksel aktivitenin metabolik doğasına göre anlamlı farklılıklar gösterir (Riddell et al., 2017).

5.1. Aerobik Egzersiz (Kinetik Uyumsuzluk ve Overestimation): Sürekli orta şiddetli aerobik egzersizlerde hızlı glukoz tüketimi, interstisyel sıvı ile plazma arasındaki "itme-çekme" fenomenini tetikler. Kasların glukoz çekme hızı, kandan dokuya sızma hızını aştığında sensör kanda gelişen hipoglisemiyi zamanında yakalayamaz ve kan glukozunu olduğundan daha yüksek (overestimation) tahmin eder(Aussedat et al., 2000). Literatür, bu uyumsuzluk nedeniyle aerobik egzersiz anında CGM hata payını gösteren MARD değerinin %9,5'ten %16,5'e çıkararak belirgin şekilde kötüleştiğini göstermektedir (Biagi et al., 2018; Kumareswaran et al., 2013).

5.2 Anaerobik ve HIIT Egzersizleri (Glukoz Tamponlama ve Underestimation): Ağırılık kaldırma veya Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz (HIIT) gibi şiddetli anaerobik aktiviteler, güçlü bir katekolamin deşarjı yaratarak karaciğerden kana yoğun glukoz pompalanmasını sağlar (Marliss & Vranic, 2002) . HIIT sırasında ayrıca biriken laktat, glukozun temizlenme hızını yavaşlatır. Bu fizyolojik olayların yarattığı "glukoz tamponlama" mekanizması kan şekerini stabilize ettiği için aerobik egzersizdeki majör MARD bozulmaları görülmez. Ancak, bu metabolik dalgalanmalar cihazın glukozu düşük tahmin etme (negatif bias) eğilimine girmesine neden olur; direnç egzersizlerinde -%4,6 bias ve ortalama 18 dakika gecikme görülürken, HIIT'te negatif bias -%11,3'e ve gecikme 19 dakikaya çıkabilmektedir(Guillot et al., 2020). Ek olarak, ağırılık antrenmanlarında kasların sensöre uyguladığı mekanik kompresyon hatalı iskemik ölçümlere yol açabileceğinden, sensör yerleşim bölgesinin aktif kas gruplarından uzak seçilmesi önerilmektedir (Moser et al., 2018).

6. CGM DOĞRULUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN PARAMETRELER

CGM sistemlerinin analitik doğruluğunu değerlendirmede temel gösterge olarak Ortalama Mutlak Rölatif Fark (MARD) kullanılmaktadır(Reiterer et al., 2017). MARD, sensör ölçümü ile altın standart referans kan glukozu arasındaki ortalama farkın oransal ifadesidir. Gelişmiş algoritmik gürültü filtrelerinin sisteme entegre edilmesiyle(Facchinetti et al., 2013), geçmişte %20'lerde olan bu hata payı güncel cihazlarda %9 ila %11,4 aralığına kadar gerilemiştir(Bailey, Bode, Christiansen, Klaff, & Alva, 2015; Rodbard, 2016). Ancak, glukoz kinetiğinin hızlandığı ve doku perfüzyonunun değiştiği egzersiz anlarında analitik doğruluk geçici olarak bozulmakta ve MARD değerleri kısa süreliğine tekrar %15 ila %20 bandına tırmanabilmektedir (Biagi et al., 2018).

Ancak MARD, sistemin analitik performansını yalnızca matematiksel bir hata ölçütü olarak ele aldığından, bu sapmaların hasta üzerindeki gerçek medikal risklerini açıklamakta tek başına yetersiz kalmaktadır. Bu noktada analize dahil edilen Clarke Error Grid (CEG) yöntemi, sensör ve referans ölçümleri arasındaki farkın insülin dozu veya karbonhidrat alımı kararlarında yaratabileceği klinik tehlike potansiyelini değerlendirir (Clarke, Cox, Gonder-Frederick, Carter, & Pohl, 1987). CEG analizinde veriler, alınacak kararın güvenilirliğine göre A'dan E'ye kadar uzanan beş farklı klinik bölgeye ayrılır. Literatürdeki egzersiz çalışmaları, cihazların MARD değerleri istatistiksel olarak kötüleşse bile, ölçümlerin büyük bir bölümünün (%96 ila %100 aralığında) hatalı bir tıbbi müdahaleye yol açmayacak olan A ve B güvenli bölgelerinde kalmaya devam ettiğini göstermektedir (Bally et al., 2016; Moser et al., 2016).

Statik nokta tahminlerinin ötesinde, CGM verilerinin birbirine yüksek derecede bağımlı ve zamansal bir süreç izlediği gerçeği, Continuous Glucose Error Grid Analysis (CG-EGA) gibi daha dinamik ölçütlerin de kullanımını zorunlu kılmıştır. CG-EGA, yalnızca anlık glukoz konsantrasyonunu değil, aynı zamanda glukozun o anki değişim hızını ve trend yönünü de analize dahil eden bir modeldir. Böylece sistemin, özellikle egzersiz anında gelişmekte olan hipoglisemik düşüşleri ne kadar erken ve doğru öngörebildiğini ölçerek, kapalı döngü (yapay pankreas) sistemlerine sağlanacak veri akışının güvenilirliği hakkında standart analizlerden çok daha fonksiyonel ve dinamik bir klinik perspektif sunar (Kovatchev, Gonder-Frederick, Cox, & Clarke, 2004).

7. KLİNİK YANSIMALAR VE PRATİK YAKLAŞIMLAR

CGM sistemlerinin fiziksel aktivite bağlamında kullanımı, teknolojik ve fizyolojik zaman gecikmeleri nedeniyle glukoz verilerinin yorumlanmasında özel klinik stratejilerin uygulanmasını zorunlu kılmaktadır (Riddell et al., 2017).

7.1. Egzersiz Öncesi ve Sırası Glukoz Yönetimi:

Fiziksel aktivite öncesinde cihazda aşağı yönlü trend oku gözlemlendiğinde, glisemiyi hızlıca dengelemek için tek tip karbonhidrat yerine daha hızlı hücresel emilim sağlayan glukoz-fruktoz kombine solüsyonları tercih edilmelidir (Gonzalez, Fuchs, Betts, & Van Loon, 2017; Jeukendrup, 2017). Egzersiz sırasında ortaya çıkan 10 ila 20 dakikalık fizyolojik gecikme nedeniyle (Aussedat et al., 2000), cihaz arayüzünde aşağı yönlü oklar belirdiğinde kanda hipoglisemi tablosu çoktan başlamış olabilir. Bu tehlikeyi bertaraf etmek için, egzersiz seanslarında cihazın hipoglisemi alarm eşliğinin 5,5 mmol/L (100 mg/dL) seviyesine çıkarılması önerilmektedir (Iscoe & Riddell, 2011).

7.2. Egzersiz Sonrası Hipoglisemi: Egzersiz sonrası tükenmiş glikojen depolarını yeniden doldurma süreci, egzersiz bittikten 7 ila 11 saat sonra glukoz çekiliminde ikinci bir faza neden olur (Maran et al., 2010). Gecikmiş gece hipoglisemisi ve otonom yetmezlik risklerine karşı, yüksek yoğunluklu aktiviteler (HIIT) sonrası bazı hormonal tamponlamalar görülse de (Guelfi, Jones, & Fournier, 2007), tüm egzersiz türlerinden sonra cihazların düşük eşik uyarılarının gece boyunca aktif tutulması majör bir güvenlik stratejisidir (Riddell & Perkins, 2006).

7.3. Kapalı Döngü Sistemler (Yapay Pankreas) ve Gelecek Teknolojileri: Sadece insülin ileten tek hormonlu kapalı döngü sistemleri, sensör gecikmeleri yüzünden egzersiz anında gereksiz insülin bolusu gönderme veya bazal hızı kesmekte geç kalma riski taşır (Bailey et al., 2015). Bunu aşmak için, ani düşüşleri mikro-doza glukagon ile dengelenen "çift hormonlu" biyonic sistemler (El-Khatib et al., 2017; Haymond et al., 2017) ve endojen glukagonu artıran SSTR2 antagonistleri öne çıkmaktadır (Taleb et al., 2016; Yue et al., 2013). Gelecek perspektifinde ise, difüzyon sınırlılıklarını aşacak optik spektroskopi tabanlı cihazlar (Spegazzini et al., 2014) ile glukozun yanı sıra laktat ve insülini de eş zamanlı ölçebilen çoklu (dual-analyte) biyosensörlerin standartlaşması beklenmektedir (Wang & Zhang, 2001).

8. SONUÇ

Sürekli glukoz izleme cihazları diyabet yönetimini dinamik bir eyleme dönüştürmüş olsa da, egzersiz sırasındaki hemodinamik ve metabolik adaptasyonlar cihaz doğruluğunu belirgin biçimde etkileyebilmektedir (Moser et al., 2018). Gelişen algoritmik filtreleme rağmen, özellikle aerobik egzersizlerdeki fizyolojik zaman gecikmesi biyolojik bir bariyer olmaya devam etmektedir (Zaharieva et al., 2019). Bu nedenle, hastaların ve sağlık profesyonellerinin CGM trend oklarını kesin birer

sonuçtan ziyade gecikmeli bir metabolik projeksiyon olarak değerlendirmeleri elzemdir. Çift hormonlu sistemler ve çoklu metabolit sensörleri klinik rutine girene dek, yoğun egzersiz evrelerinde ve semptom-cihaz uyumsuzluklarında altın standart olan kapiller kan ölçümlerinden (SMBG) vazgeçilmemesi güvenli diyabet yönetiminin temel ilkesidir.

KAYNAKÇA

- Andersen, P., & Saltin, B. (1985). Maximal perfusion of skeletal muscle in man. *The Journal of Physiology*, 366(1), 233-249. doi:10.1113/jphysiol.1985.sp015794
- Aussedat, B., Dupire-Angel, M., Gifford, R., Klein, J., Wilson, G., & Reach, G. (2000). Interstitial glucose concentration and glycemia: implications for continuous subcutaneous glucose monitoring. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 278(4), E716-E728.
- Bailey, T., Bode, B. W., Christiansen, M. P., Klaff, L. J., & Alva, S. (2015). The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 17(11), 787-794.
- Bally, L., Zueger, T., Pasi, N., Carlos, C., Paganini, D., & Stettler, C. (2016). Accuracy of continuous glucose monitoring during differing exercise conditions. *diabetes research and clinical practice*, 112, 1-5.
- Biagi, L., Bertachi, A., Quirós, C., Giménez, M., Conget, I., Bondia, J., & Vehí, J. (2018). Accuracy of continuous glucose monitoring before, during, and after aerobic and anaerobic exercise in patients with type 1 diabetes mellitus. *Biosensors*, 8(1), 22.
- Blevins, T. C. (2010). Professional continuous glucose monitoring in clinical practice 2010. *Journal of diabetes science and technology*, 4(2), 440-456.
- Boland, E., Monsod, T., Delucia, M., Brandt, C. A., Fernando, S., & Tamborlane, W. V. (2001). Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 24(11), 1858-1862. Retrieved from

<https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/24/11/1858/24785>

- Cairns, S. P., & Lindinger, M. I. (2025). Lactic acidosis: implications for human exercise performance. *European journal of applied physiology*, *125*(7), 1761-1795.
- Clarke, W. L., Cox, D., Gonder-Frederick, L. A., Carter, W., & Pohl, S. L. (1987). Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*, *10*(5), 622-628.
- Cobelli, C., Schiavon, M., Dalla Man, C., Basu, A., & Basu, R. (2016). Interstitial fluid glucose is not just a shifted-in-time but a distorted mirror of blood glucose: insight from an in silico study. *Diabetes Technology & Therapeutics*, *18*(8), 505-511.
- Degani, Y., & Heller, A. (1987). Direct electrical communication between chemically modified enzymes and metal electrodes. I. Electron transfer from glucose oxidase to metal electrodes via electron relays, bound covalently to the enzyme. *Journal of Physical Chemistry*, *91*(6), 1285-1289.
- El-Khatib, F. H., Balliro, C., Hillard, M. A., Magyar, K. L., Ekhlaspour, L., Sinha, M., . . . Thompson, M. J. (2017). Home use of a bi-hormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *The Lancet*, *389*(10067), 369-380.
- Facchinetti, A., Sparacino, G., Guerra, S., Luijf, Y. M., DeVries, J. H., Mader, J. K., . . . Bruttomesso, D. (2013). Real-time improvement of continuous glucose monitoring accuracy: the smart sensor concept. *Diabetes Care*, *36*(4), 793-800.

- Gonzalez, J. T., Fuchs, C. J., Betts, J. A., & Van Loon, L. J. (2017). Glucose plus fructose ingestion for post-exercise recovery—greater than the sum of its parts? *Nutrients*, 9(4), 344.
- Guelfi, K. J., Jones, T. W., & Fournier, P. A. (2007). New insights into managing the risk of hypoglycaemia associated with intermittent high-intensity exercise in individuals with type 1 diabetes mellitus: implications for existing guidelines. *Sports medicine*, 37(11), 937-946.
- Guillot, F. H., Jacobs, P. G., Wilson, L. M., Youssef, J. E., Gabo, V. B., Branigan, D. L., . . . Castle, J. R. (2020). Accuracy of the Dexcom G6 glucose sensor during aerobic, resistance, and interval exercise in adults with type 1 diabetes. *Biosensors*, 10(10), 138.
- Haymond, M. W., DuBose, S. N., Rickels, M. R., Wolpert, H., Shah, V. N., Sherr, J. L., . . . Cummins, M. J. (2017). Efficacy and safety of mini-dose glucagon for treatment of nonsevere hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(8), 2994-3001.
- Huang, S., & Czech, M. P. (2007). The GLUT4 glucose transporter. *Cell metabolism*, 5(4), 237-252. Retrieved from [https://www.cell.com/AJHG/fulltext/S1550-4131\(07\)00067-8](https://www.cell.com/AJHG/fulltext/S1550-4131(07)00067-8)
- Iscove, K., & Riddell, M. (2011). Continuous moderate-intensity exercise with or without intermittent high-intensity work: effects on acute and late glycaemia in athletes with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 28(7), 824-832.
- Jeukendrup, A. E. (2017). Training the gut for athletes. *Sports medicine*, 47(Suppl 1), 101-110.

- José, G. I.-A., Mora-Rodriguez, R., Below, P. R., & Coyle, E. F. (1997). Dehydration markedly impairs cardiovascular function in hyperthermic endurance athletes during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 82(4), 1229-1236.
- Katz, A., Broberg, S., Sahlin, K., & Wahren, J. (1986). Leg glucose uptake during maximal dynamic exercise in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 251(1), E65-E70. doi:10.1152/ajpendo.1986.251.1.E65
- Kovatchev, B. P., Gonder-Frederick, L. A., Cox, D. J., & Clarke, W. L. (2004). Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors: continuous glucose-error grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator data. *Diabetes Care*, 27(8), 1922-1928. Retrieved from <https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/27/8/1922/23343>
- Kumareswaran, K., Elleri, D., Allen, J. M., Caldwell, K., Nodale, M., Wilinska, M. E., . . . Murphy, H. R. (2013). Accuracy of continuous glucose monitoring during exercise in type 1 diabetes pregnancy. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 15(3), 223-229.
- Lundvall, J., Mellander, S., Westling, H., & White, T. (1972). Fluid transfer between blood and tissues during exercise. *Acta Physiologica Scandinavica*, 85(2), 258-269.
- MacLean, D. A., Bangsbo, J., & Saltin, B. (1999). Muscle interstitial glucose and lactate levels during dynamic exercise in humans determined by microdialysis. *Journal of Applied Physiology*, 87(4), 1483-1490. doi:10.1152/jappl.1999.87.4.1483

- Maran, A., Pavan, P., Bonsembiante, B., Brugin, E., Ermolao, A., Avogaro, A., & Zaccaria, M. (2010). Continuous glucose monitoring reveals delayed nocturnal hypoglycemia after intermittent high-intensity exercise in nontrained patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 12(10), 763-768.
- Marliss, E. B., & Vranic, M. (2002). Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucoregulation: implications for diabetes. *Diabetes*, 51(suppl_1), S271-S283.
- Moser, O., Mader, J. K., Tschakert, G., Mueller, A., Groeschl, W., Pieber, T. R., . . . Hofmann, P. (2016). Accuracy of continuous glucose monitoring (CGM) during continuous and high-intensity interval exercise in patients with type 1 diabetes mellitus. *Nutrients*, 8(8), 489.
- Moser, O., Yardley, J. E., & Bracken, R. M. (2018). Interstitial glucose and physical exercise in type 1 diabetes: integrative physiology, technology, and the gap in-between. *Nutrients*, 10(1), 93.
- Nybo, L. (2008). Hyperthermia and fatigue. *Journal of Applied Physiology*, 104(3), 871-878.
- Rebrin, K., Steil, G. M., Van Antwerp, W. P., & Mastrototaro, J. J. (1999). Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 277(3), E561-E571.
- Reiterer, F., Polterauer, P., Schoemaker, M., Schmelzeisen-Redecker, G., Freckmann, G., Heinemann, L., & Del Re, L. (2017). Significance and reliability of MARD for the accuracy of CGM systems. *Journal of diabetes science and technology*, 11(1), 59-67.

- Richter, E. A., & Hargreaves, M. (2013). Exercise, GLUT4, and Skeletal Muscle Glucose Uptake. *Physiological reviews*, 93(3), 993-1017. doi:10.1152/physrev.00038.2012
- Riddell, M. C., Gallen, I. W., Smart, C. E., Taplin, C. E., Adolfsson, P., Lumb, A. N., . . . Hume, C. (2017). Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 5(5), 377-390.
- Riddell, M. C., & Perkins, B. A. (2006). Type 1 diabetes and vigorous exercise: applications of exercise physiology to patient management. *Canadian journal of diabetes*, 30(1), 63-71.
- Robergs, R. A., Ghiasvand, F., & Parker, D. (2004). Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*.
- Rodbard, D. (2016). Continuous glucose monitoring: a review of successes, challenges, and opportunities. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 18(2_suppl), S2-3-S2-13.
- Rose, A. J., & Hargreaves, M. (2003). Exercise increases Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase II activity in human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 553(1), 303-309.
- Rose, A. J., & Richter, E. A. (2005). Skeletal muscle glucose uptake during exercise: how is it regulated? *Physiology*, 20(4), 260-270.
- Siegmund, T., Heinemann, L., Kolassa, R., & Thomas, A. (2017). Discrepancies between blood glucose and interstitial glucose—technological artifacts or physiology: implications for selection of the appropriate therapeutic target. *Journal of diabetes science and technology*, 11(4), 766-772.

- Skyler, J. S. (2009). Continuous Glucose Monitoring: An Overview of Its Development. *Diabetes Technology & Therapeutics*, *11*(S1), S-5-S-10. doi:10.1089/dia.2009.0045
- Spegazzini, N., Barman, I., Dingari, N. C., Pandey, R., Soares, J. S., Ozaki, Y., & Dasari, R. R. (2014). Spectroscopic approach for dynamic bioanalyte tracking with minimal concentration information. *Scientific reports*, *4*(1), 7013.
- Sylow, L., Kleinert, M., Richter, E. A., & Jensen, T. E. (2017). Exercise-stimulated glucose uptake—regulation and implications for glycaemic control. *Nature Reviews Endocrinology*, *13*(3), 133-148.
- Taleb, N., Emami, A., Suppere, C., Messier, V., Legault, L., Ladouceur, M., . . . Rabasa-Lhoret, R. (2016). Efficacy of single-hormone and dual-hormone artificial pancreas during continuous and interval exercise in adult patients with type 1 diabetes: randomised controlled crossover trial. *Diabetologia*, *59*(12), 2561-2571.
- Trefts, E., Williams, A. S., & Wasserman, D. H. (2015). Exercise and the regulation of hepatic metabolism. *Progress in molecular biology and translational science*, *135*, 203-225.
- Wang, J. (2008). Electrochemical glucose biosensors. *Chemical reviews*, *108*(2), 814-825.
- Wang, J., & Zhang, X. (2001). Needle-type dual microsensor for the simultaneous monitoring of glucose and insulin. *Analytical Chemistry*, *73*(4), 844-847.
- Ward, W. K. (2004). Analysis: The Role of New Technology in the Early Detection of Hypoglycemia. *Diabetes Technology & Therapeutics*, *6*(2), 115-117. doi:10.1089/152091504773731294

- Wasserman, D. H. (2009). Four grams of glucose. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 296(1), E11-E21.
- Yue, J. T., Riddell, M. C., Burdett, E., Coy, D. H., Efendic, S., & Vranic, M. (2013). Amelioration of hypoglycemia via somatostatin receptor type 2 antagonism in recurrently hypoglycemic diabetic rats. *Diabetes*, 62(7), 2215-2222.
- Zaharieva, D. P., Turksoy, K., McGaugh, S. M., Pooni, R., Vienneau, T., Ly, T., & Riddell, M. C. (2019). Lag time remains with newer real-time continuous glucose monitoring technology during aerobic exercise in adults living with type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 21(6), 313-321.

KIRMIZI KAN HÜCRELERİNİN ŞEKİL DEĞİŞTİREBİLME ÖZELLİKLERİ

Mehmet ÜYÜKLÜ¹

1. GİRİŞ

Kan, çok hücreli organizmalarda yaşamın devamı için hayati öneme sahip bir dokudur. Kan, kan hücrelerinin plazma adı verilen sıvı ortamda süspansiyon halinde dağıldığı, vasküler sistemi dolduran ve kalbin pompalama gücü sayesinde bu sistem içinde tüm vücutta hareket halinde olan bir sistemdir. Bu yapı, hücreler tarafından kullanılacak besin maddelerini oksijenle birlikte interstisyel sıvıya taşıyan ve aynı zamanda hücreler tarafından oluşturulan metabolizma artıkları ile karbondioksiti buradan uzaklaştıran bir sistemi oluşturur. İç ortamın asit-baz dengesinin ve sıcaklığının sabit tutulmasına katkıda bulunarak ve taşıdığı hormonlar ile dokuların birbirleriyle iletişiminin gerçekleşmesine olanak sağlayan iletilerle düzenleyici rolünü yerine getirir. Bununla birlikte, kan dokusunun damar sistemi içindeki hareketi, öncelikle kendi özelliklerine ve akışkanlığına bağlıdır (Charm & Kurland, 1974). Kanın içeriği ve mekanik özellikleri, homeostaziste meydana gelen değişimleri yansıtır.

¹ Doç. Dr., Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye, ORCID: 0000-0002-7100-9817.

Kan dokusu yapı olarak plazma içinde şekilli elemanların oluşturduğu bir karışımdır. Kan hacminin yaklaşık %40-50'si, ortalama çapı 8 µm olan bikonkav disk şeklindeki hücreler olan kırmızı kan hücrelerinden (eritrositlerden) (Wintrobe, 1981), diğer kan hücrelerinin küçük bir kısmından ve geri kalanı da sıvı kısmından (plazma) oluşur. Kan dokusunun damar içindeki hareketi birincil olarak kırmızı kan hücrelerinin kütesine, plazmanın özelliklerine ve bu iki faz arasındaki ilişkiye bağlı olarak değişir (Mohandas & Chasis, 1993; Mohandas & Evans, 1994). Ancak, bu sistemde eritrositlerin fiziksel özellikleri belirleyici bir rol oynar. Eritrosit membranı, yapısal bütünlüğü sağlayarak hücrenin şekil değiştirebilme yeteneğini belirlemede ve normal şeklinin (bikonkav disk) korunmasında çok önemli bir rol oynar.

Eritrosit deformabilitesi, kan akışı sırasında eritrosit üzerine uygulanan kuvvetlere tepki olarak meydana gelen şekil değişikliği olarak tanımlanabilir. Eritrosit deformabilitesi, büyük damarlardaki kan akışının düzenlenmesindeki belirleyici rolünün yanı sıra, dokuların ihtiyaçlarına yönelik kılcıl dolaşımın en iyi şekilde sürdürülmesine de destekte bulunur. Kardiyovasküler sisteminin bu seviyesinde, eritrositler kendilerine göre daha küçük çapa sahip damarlardan geçmek zorundadır (Mohandas, 1992). Bu geçiş sırasında, eritrositler ile kılcıl damar duvarı arasındaki sıkı ilişki, oksijen ve karbondioksitin değiş tokuşu için en uygun ortamı yaratır (Mohandas & Chasis, 1993; Wintrobe, 1981). Çapı yaklaşık 8 µm olan hücrelerin, çapı 3-5 µm olan kılcıl damarlardan geçebilmesi, sadece eritrositlerin hücresel yapılarını değiştirmeleri durumunda mümkündür. Kırmızı kan

hücrelerinin mikrosirkülasyondaki işlevlerini yerine getirme yeteneği bu özelliklere bağlıdır. Hem büyük damarlardaki kütle halindeki kan akışı hem de kılcal vasküler sistemindeki dolaşım için kritik öneme sahip olan eritrosit deformabilitesi, kardiyovasküler sisteminin bir bütünü olarak kırmızı kan hücrelerinin mekanik özellikleri üzerinde kritik öneme sahiptir.

Bazı hastalıklarda ve fizyolojik süreçler sırasında, kırmızı kan hücreleri bu yapısal özelliklerden uzaklaşabilir (Hasegawa et al., 1995; Mohandas & Shohet, 1981; Noji, Taniguchi, & Kon, 1991; Weed, 1970) ve sonuç olarak, eritrositlerin esnekliği de etkilenir. Esneklikteki değişimin miktarına bağlı olarak, kılcal dolaşımında ve solunum gazları değiş tokuşunda meydana gelecek değişiklikler, kırmızı kan hücrelerinin özelliklerini belirleyen temel süreçler ile organ-doku seviyesindeki patolojik değişiklikler arasındaki fizyopatolojik ilişkiyi ortaya koyar.

2. KAN AKIMI

Kan dokusunun bir bütün olarak davranmasına olanak verecek kadar büyük olan vasküler yapılarda, kan tam anlamıyla iki fazlı bir süspansiyondur (Errill, 1969). Bu koşullar altında kan, dolaşım sisteminin fiziksel özelliklerine, kanın mekanik özelliklerine ve akış hızına bağlı olarak, girdapsız (düzgün) veya türbülanslı bir karakterde görülebilir. Düzgün (laminer) akış, sıvı tabakalarının birbirinin üzerinde hareket etmesi şeklinde gerçekleşen ve düşük hidrolik dirence sahip düzenli bir akıştır (Lowe, 1988). Fizyolojik koşullar altında, damar sisteminin neredeyse büyük bir kısmındaki kan akışı düzenli niteliktedir.

Damar geometrisindeki lokal değişiklikler ve kan akış hızındaki beklenmedik artışlar nedeniyle, kan akışı türbülanslı hale gelebilir. Bu koşullar altında, akım direnci de artar.

2.1. Kapiller Kan Akımı

Dolaşım sistemindeki kılcal damarların çapı 3–8 μm 'dir. Bu koşullar altında, kanı iki fazlı akışkan sistemi olarak ele almak mümkün değildir. Bunun yerine, mikro dolaşımdaki kan hücrelerinin ve plazmanın davranışları tek tek değerlendirilmelidir. Kırmızı kan hücrelerinin boyutundan daha küçük çapa sahip bu damarlardaki akış hızı, büyük oranda kırmızı kan hücrelerinin şekil değiştirebilme özellikleri ile ilgilidir (Chien, 1987).

3. KIRMIZI KAN HÜCRESİ (ERİTROSİT)

Kırmızı kan hücreleri, temel işlevi solunum gazlarını taşımak olan son derece özelleşmiş hücrelerdir (Wintrobe, 1981). Ortalama hacmi yaklaşık 90 femtolitre ve yaklaşık yüzey alanı 140 μm^2 olan kırmızı kan hücreleri kemik iliğinde üretilir ve sistemik dolaşıma girmeden önce nukleuslarını kaybederler (Chien, 1987). Diğer organeller de kısa bir zaman içinde dolaşımda iken kaybolur. Nukleus, mitokondri ve ribozom gibi diğer organelleri olmayan kırmızı kan hücreleri, protein sentezleyemez, mitokondriyle ilişkili oksidatif reaksiyonları gerçekleştirmez ve mitoz bölünmeye uğrayamaz (Wintrobe, 1981). Bu nedenle, eritrositler proteinleri ve elektrolitleri çevreleyen basit bir zardan ibarettir şeklinde tanımlanabilir. Hemogloblin (Hb), hücre içindeki proteinlerin neredeyse

%95'inden fazlasını oluşturur. Kırmızı kan hücrelerinin bikonkav şekilleri, işlevlerini sürdürmeleri için son derece önemlidir. Bu özel şekilleri sayesinde, hücre yüzey alanının hacme oranı olabilecek en yüksek değere ulaşır ve böylece gaz alış-verişi kolaylaşır. Ayrıca, bikonkav disk yapısının küreye göre şeklini değiştirebilme kabiliyetinin daha yüksek olması, kırmızı kan hücrelerinin mikrosirkülasyonda en uygun şekilde hareket etmesine katkıda bulunur (Mohandas & Chasis, 1993). Küçük damarlarda eritrositlerin hareketleri gözlemlendiğinde, bu bikonkav disklerin, yandan bakıldığında bir paraşüte benzer şekilde akış yönünde yönelerek hareket ettiği görülür. Böylelikle, şekil değiştirebilen kırmızı kan hücreleri, maksimum çapı 4 µm olan damarlardan kolaylıkla geçebilirler (Wintrobe, 1981). Kırmızı kan hücrelerinin normal bikonkav disk şeklini korumasına ve sürdürmesine etki eden faktörler: zar içindeki elastik kuvvetler¹, yüzey gerilimi², membran elektrik potansiyeli³, ozmotik veya hidrostatik basınçlar⁴ ve yüzey/alan-hacim ilişkisi⁵ olarak sınıflandırılabilir. Bununla birlikte, kırmızı kan hücrelerinin bulunduğu ortamın özellikleri de hücre şeklini korumada büyük önem taşımaktadır (Wintrobe, 1981).

3.1. Eritrosit Deformabilitesi

“Deformabilite” terimi çoğunlukla elastik bir yapının, bir kuvvetin etkisi altında şekil değiştirebilme özelliğini tarif etmek için kullanılır (Noji et al., 1991). Elastik yapıların şekil değiştirmesine neden olan kuvvetler ortadan kalktığında, bu yapılar eski şekillerine geri döner; başka bir deyişle, bu olay geri dönüşümlüdür (Hochmuth & Waugh, 1987). Deformabilitenin

boyutu ve şekli, dışardan uygulanan kuvvetin hızına, şekline, büyüklüğüne ve yönüne bağlıdır (Chien, 1987). Şekil değiştirme yetenekleri, kırmızı kan hücrelerinin dolaşımdaki işlevlerini yerine getirmeleri için hayati önem taşır.

3.2. Eritrosit Deformabilitesine Etki Eden Faktörler

Eritrositlerin deformabilite yeteneğini belirleyen üç ana faktör vardır. Bunlar şu şekilde sıralanabilir: Eritrosit geometrisi (yüzey alanı-hacim ilişkisi)¹, Sitoplazmik viskozite², Eritrosit zarının reolojik (viskoelastik) özellikleri³ (Chien, 1987; Mohandas, Clark, Jacobs, & Shohet, 1980; Sheetz, 1983).

3.2.1. Eritrosit Geometrisi (yüzey alanı-hacim ilişkisi)

Normal kırmızı kan hücresinin bikonkav disk şekli, kırmızı kan hücrelerinin yüzey alanını sabit tutmak ve şeklini değiştirmek için en uygun bir yüzey alanı-hacim ilişkisi sağlar (Mohandas & Chasis, 1993; Weed, 1970). Hacmi 90 fL olan insan kırmızı kan hücrelerinin yüzey alanı yaklaşık 140 μm^2 'dir. Bu değer, hacim olarak aynı olan bir kürenin yüzey alanından (97 μm^2) önemli ölçüde daha yüksektir. (Wintrobe, 1981). Eritrosit yapısının bikonkav disk şeklinde olması nedeniyle oluşan bu yüzey alanı artışı, hücrenin yüzey alanında herhangi bir değişiklik olmadan şekil değiştirmesine olanak tanır (Wintrobe, 1981). Bu özellikler sayesinde kırmızı kan hücreleri, kendi boyutlarının %250'sine kadar bir oranda uzama gösterebilirler; fakat yüzey alanındaki küçük (%3-4) bir yükseliş bile hücrenin parçalanmasına neden olur. Yüzey alanının azalmasına yol açan zar kaybı ya da hücre hacminin artmasına neden olan eritrosit sıvı içeriğindeki artış, eritrositin şeklini daha küresel hale getirir. Bu

yuvarlak yapıda, yüzey alanı-hacim oranı azalmıştır. Öklid yasalarına göre, bir kürenin şekil değiştirmesi için yüzey alanını artırması gerekir. Yüzey alanını artırmak için gereken kuvvet, sabit alanda şekil değiştirmek için gereken kuvvetin yaklaşık dört katı olduğundan, bikonkav disk yapısına kıyasla küresel bir hücrenin şeklini değiştirmek için daha fazla kuvvet uygulanması gerekir. (Mohandas & Chasis, 1993).

3.2.2. Sitoplazmik Viskozite

Hücre içi Hb konsantrasyonuna bağlı olan sitoplazmik viskozite, eritrositlerin şekil değiştirebilme özelliklerinin bir başka belirleyicisidir (Mohandas & Chasis, 1993; Mohandas & Evans, 1994; Sheetz, 1983). Normal sağlıklı bireylerden alınan eritrositlerin Hb konsantrasyonları 27–37 g/dL arasındadır ve bu aralıktaki sitoplazmik viskozite 5–15 sentipoise (cp) civarındadır (Mohandas & Chasis, 1993; Mohandas et al., 1983). Normal hemoglobin konsantrasyonuna sahip hücrelerde, sitoplazmik viskozitenin eritrositlerin şekil değiştirebilme özelliği üzerindeki etkisi göz ardı edilebilir düzeydedir ve hücre zarına uygulanan kuvvetlerin visköz dağılımı, eritrositlerin şekil değiştirebilme özelliğini belirleyen başlıca faktördür (Alonso, Pries, & Gaehtgens, 1993; Schmid-Schonbein, Wells, & Goldstone, 1971; Wells & Schmid-Schonbein, 1969). Hücrelerin su kaybına bağlı olarak ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonundaki (MCHC) artışın bir sonucu olarak, Hb ile membran proteinleri arasında köprü oluşumu meydana gelebilir (Mohandas & Chasis, 1993; Wintrobe, 1981). Bu yeni durumda, spektrin proteinlerinin hareketi kısıtlanır ve eritrositlerin esnekliğini olumsuz yönde etkiler (Mohandas & Chasis, 1993).

3.2.3.Eritrosit Membranının Reolojik (viskoelastik) Özellikleri

Kan akımı sırasında kırmızı kan hücrelerinin şekil değiştirmesine neden olan kuvvetler, neredeyse her zaman hücrenin dışından etki eder. Kırmızı kan hücresinin bu kuvvetlere direkt maruz kalan kısmı, membranını oluşturur. Kırmızı kan hücresinin membranının esnek yapısı sayesinde, hücrenin dışından etki eden kuvvetler hücrenin içine aktarılır ve böylece neredeyse tamamen hemoglobinden oluşan kırmızı kan hücresinin sitoplazmasının akıma katılmasını sağlar. Hücre zarının bu özelliği sayesinde, kırmızı kan hücreleri akım koşullarına geometrik olarak en iyi şekilde uyum sağlayabilirler. (Hochmuth & Waugh, 1987). Herhangi bir stresin varlığında eritrosit membranının davranışı oldukça karmaşıktır ve sadece üzerine uygulanan kuvvetin büyüklüğüne değil, aynı zamanda bu kuvvetin uygulama süresine de bağlıdır (Mohandas & Chasis, 1993). Kırmızı kan hücrelerine yüz saniyenin altındaki kısa sürelerde ve yaklaşık 10^{-6} dyne kuvvetler uygulandığında, hücreler buna yanıt olarak önemli oranda şekil değişiklikleri gösterir, ancak kuvvet ortadan kalktığında hücre ilk baştaki şekline geri döner. Bu kuvvetler daha uzun bir süre (5-10 dakika) uygulandığında, zar yarı katı bir madde gibi davranır ve kuvvet kaldırıldığında bile hücre eski şekline tam olarak geri dönemez. Büyük kuvvetler uzun süre uygulandığında, kırmızı kan hücresinin hücre zarı geri dönüşümsüz olarak hasar alır. Bunun sonucunda, aynı membran, kendisine uygulanan kuvvetin büyüklüğüne ve uygulama süresine bağlı olarak farklı şekillerde tepki verebilir. Hücre zarının bu özelliği, elastik yapısından

kaynaklanır ve farklı membran bileşenleri arasındaki etkileşim, bu farklı tepkilerden sorumludur. (Mohandas & Chasis, 1993; Mohandas et al., 1983).

3.3. Eritrositlerin Deformabilitesini Etkileyen Fizyolojik ve Patolojik Faktörler

Eritrositlerin şekil değiştirebilme özelliği, bazı faktörlerin etkisiyle in-vitro olarak değiştirilebildiği gibi, çeşitli patolojik durumlarda da normalden farklı davranışlar gözlemlenebilir. Kırmızı kan hücrelerinin bulunduğu ortamın ozmotik basıncındaki artış, hücre yüzey alanı sabit kaldığı sürece, hem eritrosit hacminde bir azalmaya hem de eritrosit sayısında bir değişikliğe neden olur (Mohandas & Shohet, 1981). Yüksek ozmolaritede, membran bileşenleri arasındaki etkileşim sonucu eritrositlerin esnekliğinde bir azalma da görülebilir. Ozmolaritenin azalması, eritrosit hacminin artmasına neden olur ve esnekliği ters yönde etkiler (Mohandas & Chasis, 1993; Wells & Schmid-Schonbein, 1969).

Ancak bu etkiler yalnızca belirli bir ozmolarite değişim aralığı için geçerlidir. Genellikle, ozmolaritedeki hem artış hem de azalma yönündeki ciddi değişiklikler, eritrositlerin şekil değiştirebilme yeteneğini azaltır. Ozmolaritedeki bir artış, hücre hacminde bir azalmaya ve hemoglobin yoğunluğunda bir artışa sebep olur. Bu tür bir kırmızı kan hücresi, normal bir kırmızı kan hücresinin çapından daha dar bir damardan daha rahat geçse de, kütle halindeki akışında şekil değiştirebilme özelliği azalmıştır. Aksine, hipoozmolar bir ortamda, hemoglobin yoğunluğundaki ve dolayısıyla sitoplazmik viskozitedeki azalma kütle akışını

kolaylaştırırken, belirli bir kesit alanında hacim artacağından dar bir damardaki akış zorlaşacaktır. Fakat bu durum yalnızca belirli bir aralıktaki ozmolarite değişiklikleri için geçerlidir. Ozmolarite değişikliği, tüm koşullar altında her iki durumda da eritrosit deformabilitesini olumsuz etkiler.

Hücre içi kalsiyum (Ca^{+2}) konsantrasyonundaki artışların eritrositlerin esnekliğinde azalmaya yol açtığı bilinmektedir (Delaunay, 1977; Sheetz, 1983; Weed, 1970). Ca^{+2} iyonoforu (A23187) kullanılarak hücre içindeki kalsiyum miktarı artırıldığında, Ca^{+2} 'ya bağlanan kalmodulin yardımıyla eritrositte Ca^{++} -ATPazın aktivasyonu, membran lipidlerinin bileşiminde ve metabolizmasında meydana gelen değişiklikler ile K^{+} iyonlarının ve suyun dışarı akışı (Gardos etkisi) gibi bir dizi karmaşık biyokimyasal reaksiyon gerçekleşir (Noji et al., 1991). K^{+} akışını ve buna bağlı dehidrasyonu önlemek amacıyla eritrositlerin yüksek K^{+} iyonu içeren bir ortama yerleştirildiği deneylerde, eritrositlerin şekil değiştirebilme özelliğinde herhangi bir azalma gözlenmemiştir. Bu nedenle, eritrosit içindeki hücre içi Ca^{++} konsantrasyonundaki artışın neden olduğu şekil değiştirebilme özelliğindeki azalmanın sebebinin, Gardos etkisine bağlı dehidrasyon olduğu öne sürülmüştür (Noji et al., 1991).

Hücre içi Ca^{++} konsantrasyonundaki artış, K^{+} iyonlarının hücreden dışarı çıkmasına neden olur; su molekülleri de K^{+} iyonlarını takip eder, böylelikle sitoplazmik viskozite ve hemoglobin konsantrasyonu artar. Bunlar, eritrositlerin esnekliğinde bir azalmaya yol açar (Mohandas & Chasis, 1993; Noji et al., 1991). Eritrosit membranındaki ATPaz aktivitesi, pompalama faaliyetleri açısından özellikle önemlidir. Zardaki

ATPaz enzimleri, kırmızı kan hücresinin katyon ve su içeriğini düzenleyerek hücrenin boyutunu, şeklini ve esnekliğini korumada büyük rol oynar.

Kırmızı kan hücrelerinin ATP'den mahrum kaldıklarında ekinositlere dönüştüğü ve ayrıca şekil bozuklukları meydana geldiği, bunun sonucunda da membranlarının yırtılmasıyla bir miktar membran materyalinin kaybedildiği bilinmektedir. Dolayısıyla, ATP eksikliği kırmızı kan hücrelerinin şekil değiştirebilme yeteneğinde bir azalmaya yol açar (Sheetz, 1983). Hematolojik hastalıklarda eritrositlerin esnekliği genellikle bozuktur (Chien & Sung, 1990; Mohandas, 1992). Hemoglobin S içeren kırmızı kan hücrelerine sahip orak hücreli anemi hastalarında, eritrositlerin şekil değiştirebilme yeteneği esas olarak Hb polimerizasyonu nedeniyle ciddi şekilde bozuktur. Eritrositlerin iyon taşıma mekanizmalarının bozulduğu kalıtsal sferositoz ve hidrositoz gibi hastalıklarda ise, eritrositlerin şekil değiştirebilme yetenekleri, hücre yüzey-hacim oranındaki değişikliklerden ve sitoplazmik viskoziteden etkilenir (Clark, Shohet, & Gottfried, 1993). Kırmızı kan hücrelerinin membranında bir bozuklukla karakterize edilen en yaygın hemolitik anemilerden biri olan kalıtsal sferositozda, kırmızı kan hücrelerinin şekil değiştirme yeteneği de azalmıştır (Iolascon et al., 1998).

Hematolojik hastalıkların yanı sıra, özellikle kardiyovasküler sistem patolojileri başta olmak üzere bir takım klinik tablolarda eritrositlerin şekil değiştirme kabiliyetinde değişiklikler saptanmıştır. Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda eritrositlerin şekil değiştirme kabiliyetinin azaldığı ve

kan viskozitesinin arttığı gösterilmiştir (Dormandy et al., 1981; Saldanha et al., 1999). Diyabet hastalarında eritrositlerin şekil değiştirme yeteneğinin azaldığı bilinmektedir (Kunt et al., 1999; McMillan et al., 1983). Hipertansiyonda kan viskozitesinin arttığı ve eritrositlerin deformabilite kabiliyetinin azaldığı bildirilmiştir (Hacioglu, Yalcin, Bor-Kucukatay, Ozkaya, & Baskurt, 2002). Deneysel olarak yapılan iskemi-reperfüzyon hasarı ve sepsis modellerinde eritrositlerin şekil değiştirebilme yeteneğinin bozulduğu bilinmektedir (Kayar, Mat, Meiselman, & Baskurt, 2001).

4. SONUÇ

Kırmızı kan hücresinin hücre zarı, diğer hücrelerin zarı gibi, özelleşmiş pompalar, kanallar ve iyon kapıları içeren seçici geçirgen bir yapıdadır. Bezer şekilde diğer hücre zarları gibi, iki katmanlı bir lipit matrisinden ve sitoplazmik yüzünde veya üzerinde bulunan çeşitli proteinlerden oluşur. Sıvı mozaik modeline uygun olan eritrosit zarı, çok esnektir ve üzerine uygulanan kuvvetlere hızla tepki verebilir, yapısal bütünlüğünü bozmadan büyük şekil değişiklikleri yapabilir. Eritrosit zarının son derece esnek lipit tabakası (transmembran proteinlerle birlikte) hücrenin dış ortamdan izolasyonundan daha fazla sorumlu olsa da, sert iskelet protein ağ yapısı, hücreye stabilite sağlayarak kırmızı kan hücresinin membranının şekil değiştirme özelliğine büyük katkı sağlar. Eritrosit zarı, yapısal bütünlüğü sağlayarak hücrenin şekil değiştirme yeteneğini

belirlemede ve bikonkav disk yapısında hücre şeklini korumada önemli bir rol oynar.

Kırmızı kan hücrelerinin yapısal ve işlevsel özelliklerinde meydana gelen değişiklikler, kan dokusunun akışkanlığıyla, özellikle de mikrosirkülasyondaki kanın davranışıyla yakından ilgili oldukları için, canlıdaki tüm dokular açısından çok önemlidir. Eritrositlerin mikrosirkülasyondaki işlevlerini yerine getirme yeteneği bu özelliklere bağlıdır. Hem büyük damarlardaki kütle halindeki kan akışı hem de kılcal damar sistemindeki dolaşım için kritik önemli olan eritrosit deformabilitesi, dolaşım sisteminin reolojik özellikleri üzerinde temel belirleyici bir rol oynar.

KAYNAKÇA

- Alonso, C., Pries, A. R., & Gaehtgens, P. (1993). Time-Dependent Rheological Behavior of Blood at Low Shear in Narrow Vertical Tubes. *American Journal of Physiology*, 265(2), H553-H561.
- Charm, S. E., & Kurland, G. S. (1974). *Blood flow and microcirculation*. New York,: Wiley.
- Chien, S. (1987). Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Annu Rev Physiol*, 49, 177-192. doi:10.1146/annurev.ph.49.030187.001141
- Chien, S., & Sung, L. P. (1990). Molecular basis of red cell membrane rheology. Part 1. *Biorheology*, 27(3-4), 327-344. doi:10.3233/bir-1990-273-410
- Clark, M. R., Shohet, S. B., & Gottfried, E. L. (1993). Hereditary hemolytic disease with increased red blood cell phosphatidylcholine and dehydration: one, two, or many disorders? *Am J Hematol*, 42(1), 25-30.
- Delaunay, J. (1977). The enzymes of the red blood cell plasma membrane. *Biomedicine*, 26(6), 357-361.
- Dormandy, J., Boyd, M., & Ernst, E. (1981). Filterability and vascular disease--II. Red cell filterability after myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 156, 195-198. doi:10.3109/00365518109097461
- Errill, E. W. (1969). Rheology of blood. *Physiol Rev*, 49(4), 863-888. doi:10.1152/physrev.1969.49.4.863

- Hacıoğlu, G., Yalçın, O., Bor-Kucukatay, M., Özkaya, G., & Baskurt, O. K. (2002). Red blood cell rheological properties in various rat hypertension models. *Clin Hemorheol Microcirc*, 26(1), 27-32.
- Hasegawa, S., Hiruma, H., Uyesaka, N., Noguchi, C. T., Schechter, A. N., & Rodgers, G. P. (1995). Filterability of mixtures of sickle and normal erythrocytes. *Am J Hematol*, 50(2), 91-97. doi:10.1002/ajh.2830500204
- Hochmuth, R. M., & Waugh, R. E. (1987). Erythrocyte membrane elasticity and viscosity. *Annu Rev Physiol*, 49, 209-219. doi:10.1146/annurev.ph.49.030187.001233
- Iolascon, A., Miraglia del Giudice, E., Perrotta, S., Alloisio, N., Morle, L., & Delaunay, J. (1998). Hereditary spherocytosis: from clinical to molecular defects. *Haematologica*, 83(3), 240-257.
- Kayar, E., Mat, F., Meiselman, H. J., & Baskurt, O. K. (2001). Red blood cell rheological alterations in a rat model of ischemia-reperfusion injury. *Biorheology*, 38(5-6), 405-414.
- Kunt, T., Schneider, S., Pflutzner, A., Goitum, K., Engelbach, M., Schauf, B., . . . Forst, T. (1999). The effect of human proinsulin C-peptide on erythrocyte deformability in patients with Type I diabetes mellitus. *Diabetologia*, 42(4), 465-471. doi:10.1007/s001250051180
- Lowe, G. D. O. (1988). *Clinical blood rheology*. Boca Raton, Fla.: CRC Press.

- McMillan, D. E., Utterback, N. G., & Mitchell, T. P. (1983). Doublet formation of diabetic erythrocytes as a model of impaired membrane viscous deformation. *Microvasc Res*, 26(2), 205-220.
- Mohandas, N. (1992). Molecular basis for red cell membrane viscoelastic properties. *Biochem Soc Trans*, 20(4), 776-782.
- Mohandas, N., & Chasis, J. A. (1993). Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Semin Hematol*, 30(3), 171-192.
- Mohandas, N., Chasis, J. A., & Shohet, S. B. (1983). The influence of membrane skeleton on red cell deformability, membrane material properties, and shape. *Semin Hematol*, 20(3), 225-242.
- Mohandas, N., Clark, M. R., Jacobs, M. S., & Shohet, S. B. (1980). Analysis of factors regulating erythrocyte deformability. *J Clin Invest*, 66(3), 563-573. doi:10.1172/JCI109888
- Mohandas, N., & Evans, E. (1994). Mechanical properties of the red cell membrane in relation to molecular structure and genetic defects. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 23, 787-818. doi:10.1146/annurev.bb.23.060194.004035
- Mohandas, N., & Shohet, S. B. (1981). The role of membrane-associated enzymes in regulation of

- erythrocyte shape and deformability. *Clin Haematol*, 10(1), 223-237.
- Noji, S., Taniguchi, S., & Kon, H. (1991). An EPR study on erythrocyte deformability. *Prog Biophys Mol Biol*, 55(2), 85-105. doi:10.1016/0079-6107(91)90002-a
- Saldanha, C., Sargento, L., Monteiro, J., Perdigo, C., Ribeiro, C., & Martins-Silva, J. (1999). Impairment of the erythrocyte membrane fluidity in survivors of acute myocardial infarction. A prospective study. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 20(2), 111-116.
- Schmid-Schonbein, H., Wells, R. E., & Goldstone, J. (1971). Fluid drop-like behaviour of erythrocytes--disturbance in pathology and its quantification. *Biorheology*, 7(4), 227-234. doi:10.3233/bir-1971-7406
- Sheetz, M. P. (1983). Membrane Skeletal Dynamics - Role in Modulation of Red-Cell Deformability, Mobility of Transmembrane Proteins, and Shape. *Seminars in Hematology*, 20(3), 175-188.
- Weed, R. I. (1970). The importance of erythrocyte deformability. *Am J Med*, 49(2), 147-150. doi:10.1016/s0002-9343(70)80069-9
- Wells, R., & Schmid-Schonbein, H. (1969). Red cell deformation and fluidity of concentrated cell suspensions. *J Appl Physiol*, 27(2), 213-217. doi:10.1152/jappl.1969.27.2.213
- Wintrobe, M. M. (1981). *Clinical hematology* (8th ed.). Philadelphia: Lea & Febiger.

ELECTROCHEMICAL BIOSENSORS IN CARDIOVASCULAR PHYSIOLOGY: FROM BIOMARKER-BASED MOLECULAR MONITORING TO POINT-OF-CARE DIAGNOSIS

Zehra Gül YAŞAR¹

1. INTRODUCTION

In cardiovascular physiology, in addition to system- and organ-level functions, the evaluation of molecular indicators that reflect pathology and pathological processes is also highly important. Important examples of such indicators include natriuretic peptides, troponins, endothelial function markers, and biomarkers of myocardial injury, which provide measurable information about tissue status. In recent years, studies on biosensors have reported the rapid, sensitive, and cost-effective measurement of these types of biomarkers. By detecting molecular changes with high sensitivity and speed, these systems stand out as translational tools that provide analytical outputs suitable for sensitive and point-of-care measurement. In this chapter, the physiological importance of cardiovascular biomarkers, the basic principles of electrochemical biosensor systems, and the potential of these systems in point-of-care diagnosis, continuous monitoring, and clinical translation are discussed.

¹ Assist. Prof. Dr., Ardahan University, Nihat Delibalta Göle Vocational School, Department of Pharmacy Services, ORCID: 0000-0001-6660-2643.

2. READING PHYSIOLOGICAL PROCESSES AT THE MOLECULAR LEVEL

Physiology is a fundamental field of science that examines functional regulations occurring in the organism at the levels of cells, tissues, organs, and systems. These regulations are not limited solely to the maintenance of normal biological functions; they also encompass the understanding of adaptive or pathological responses that emerge when homeostasis is disrupted. Processes such as cellular stress, hypoxia, inflammation, metabolic remodeling, neurohormonal activation, and tissue injury become traceable at the molecular level in many diseases before clinical manifestations become evident.

For this reason, while modern physiology preserves the classical organ-system approach, it also incorporates a molecular monitoring perspective through which physiological and pathophysiological changes can be evaluated by means of biomarkers. The FDA-NIH BEST resource defines a biomarker as a defined characteristic measured as an indicator of normal biological processes, pathological processes, or biological responses to an exposure or intervention; this definition forms the basis for the concept of monitoring physiological processes at the molecular level (Group, 2016).

The ability to interpret physiological changes at the molecular level depends on the reliable measurement of these changes. Although conventional laboratory methods provide a strong foundation for the quantitative assessment of biomarkers, they may have certain limitations, such as the need for centralized laboratory infrastructure, sample preparation procedures, and prolonged analysis times (Madhurantakam et al., 2024). Particularly in the context of acute cardiovascular events, rapidly developing inflammatory responses, metabolic stress, or alterations in tissue perfusion, it becomes important for

measurement to be not only accurate but also rapid, selective, feasible with low sample volumes, and suitable for point-of-care use. This requirement has made the development of portable and highly sensitive analytical systems based on the principle of biological recognition increasingly important from the perspective of translational physiology.

3. CARDIOVASCULAR BIOMARKERS: FROM PHYSIOLOGICAL SIGNALS TO CLINICAL INDICATORS

Cardiovascular biomarkers are measurable biological reflections of physiological or pathophysiological changes occurring in the heart and vascular system. These markers should be regarded not merely as laboratory parameters used for diagnostic purposes, but also as physiological signals that convey information about processes such as myocardial cell integrity, ventricular wall stress, vascular inflammation, endothelial function, tissue perfusion, and metabolic stress.

Therefore, the interpretation of cardiovascular biomarkers depends not only on the concentration of the measured molecule, but also on the biological process it represents and the clinical context in which it is assessed. Considering biomarkers as measurable indicators of normal biological processes, pathological processes, or biological responses forms the basis of this approach(Group, 2016).

Myocardial injury and ventricular loading are two fundamental examples that demonstrate the physiological significance of cardiovascular biomarkers. Cardiac troponin I and troponin T are structural proteins involved in the regulation of the contractile apparatus in myocardial cells. Under normal conditions, the circulating levels of these proteins are very low; an increase in their levels suggests disruption of myocardial cell

integrity and cardiomyocyte injury. In the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction, myocardial injury is defined by the detection of a cardiac troponin value above the 99th percentile upper reference limit; however, for the diagnosis of myocardial infarction, this biochemical evidence of injury must be accompanied by clinical evidence indicating acute myocardial ischemia (Thygesen et al., 2018).

In contrast, BNP and NT-proBNP reflect a neurohormonal response associated primarily with ventricular wall stress, volume overload, and increased pressure rather than myocardial injury. Increased tension in the ventricular wall leads to activation of the natriuretic peptide system; through responses such as diuresis, natriuresis, and vasodilation, this system constitutes a compensatory mechanism against cardiovascular overload. Therefore, BNP and NT-proBNP levels are regarded in heart failure not merely as diagnostic laboratory parameters, but as biochemical indicators of ventricular stress and cardiac compensation. In the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, natriuretic peptides are considered important biomarkers for the diagnosis, exclusion, and clinical assessment of heart failure (Meunier-McVey, 2021).

These two groups of biomarkers represent different pathophysiological dimensions in cardiovascular physiology. While troponins primarily provide information about cardiomyocyte injury and loss of cellular integrity, BNP and NT-proBNP reflect ventricular overload, wall stress, and neurohormonal compensation. Therefore, the interpretation of cardiovascular biomarkers depends not only on whether the measured value is high or low, but also on understanding which physiological process that value reflects.

Cardiovascular biomarkers can reflect not only myocardial injury and ventricular overload, but also processes such as

inflammation, endothelial dysfunction, and tissue perfusion. Inflammatory responses play an important role in the development of atherosclerosis and cardiovascular diseases; indicators such as C-reactive protein and interleukin-6 are among the biomarkers used to assess systemic inflammation and vascular inflammatory activation. Studies showing that IL-6 and hsCRP are independently associated with the prediction of future cardiovascular events support the importance of inflammatory biomarkers in cardiovascular risk assessment(Ridker et al., 2020).

Endothelial function plays a central role in the regulation of vascular tone, vascular permeability, platelet activation, and the inflammatory response. While nitric oxide is an important mediator of vascular relaxation and the maintenance of vascular homeostasis, endothelin-1 contributes to the regulation of vascular function through its vasoconstrictive properties. A decrease in nitric oxide production or bioavailability is closely associated with endothelial dysfunction; this condition may contribute to the development of a proinflammatory, prothrombotic, and vasoconstrictive vascular phenotype(Cyr, Huckaby, Shiva, & Zuckerbraun, 2020).

Lactate is an important metabolic indicator, particularly evaluated in the context of tissue hypoperfusion, inadequate oxygen delivery, and metabolic stress. However, an increase in lactate should not always be explained solely by anaerobic metabolism; lactate production and clearance can be influenced by many factors, including adrenergic activation, mitochondrial metabolism, liver function, and disease severity(Suetrong & Walley, 2016). Therefore, the physiological interpretation of cardiovascular biomarkers is based not merely on the measurement of a single molecule, but on accurately understanding which biological process that molecule represents.

The clinical and physiological value of cardiovascular biomarkers often emerges not from the isolated evaluation of a single molecule, but from the combined interpretation of the processes represented by different biomarkers. For example, an increase in troponin suggests myocardial cell injury, whereas elevated natriuretic peptides may reflect ventricular overload and wall stress; an increase in inflammatory markers may indicate vascular inflammation; and elevated lactate levels may reflect changes related to tissue perfusion and metabolic stress. Therefore, in the assessment of cardiovascular biomarkers, the timing of measurement, the kinetics of the biomarker, the patient's clinical condition, and accompanying physiological responses should be considered together. The Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction also emphasizes that an increase in troponin defines myocardial injury, but that it must be interpreted together with evidence of acute ischemia for the diagnosis of myocardial infarction (Thygesen et al., 2018).

4. ELECTROCHEMICAL BIOSENSORS: FROM BIOLOGICAL RECOGNITION TO A MEASURABLE SIGNAL

Electrochemical biosensors are analytical systems that combine a biological recognition event with the generation of an electrochemical signal. In these systems, the target molecule is detected through a specific biorecognition element, and the resulting interaction is converted into a measurable electrical response at the electrode surface. The biorecognition element may be a structure that provides selectivity, such as an antibody, antigen, enzyme, aptamer, nucleic acid, or receptor. According to the definition proposed by IUPAC, an electrochemical biosensor is an integrated device that contains a biological recognition element in direct association with an electrochemical transducer

and is capable of providing specific quantitative or semi-quantitative analytical information (Thévenot, Toth, Durst, & Wilson, 2001). This definition shows that electrochemical biosensors are not merely measurement electrodes, but translational measurement tools that integrate biological selectivity and analytical signal generation on the same platform.

In electrochemical biosensors, the interaction of the target molecule with the biorecognition element leads to physicochemical changes at the electrode–solution interface. These changes can be monitored through different electrochemical signals depending on the measurement principle used. In amperometric measurements, changes in current generated under a fixed potential are monitored, whereas in voltammetric methods, the current response obtained by controlled variation of the potential is evaluated. In potentiometric sensors, changes related to ion activity or surface potential are measured, while impedimetric approaches analyze changes in charge-transfer resistance and impedance at the electrode interface. These methods enable the biological recognition event to be converted directly or indirectly into an electrical signal and provide a sensitive analytical basis for the detection of biomarkers at low concentrations (Grieshaber, MacKenzie, Vörös, & Reimhult, 2008).

Since a significant proportion of cardiovascular biomarkers are proteins or peptides, the biological recognition strategy is critically important in electrochemical sensors. Antibody-based immunosensors can be used for the detection of biomarkers such as troponin, natriuretic peptides, CRP, and cytokines by exploiting the high selectivity of antigen–antibody interactions. In these systems, the stable and functional immobilization of the antibody on the electrode surface, the selective binding of the target molecule, and the conversion of this binding event into an electrochemical signal constitute the fundamental steps. The fact

that electrochemical biosensors combine biological selectivity with electrochemical sensitivity and convert biological recognition events into electrical signals is clearly emphasized in the classical electrochemical biosensor literature (Ronkainen, Halsall, & Heineman, 2010).

Aptamer-based electrochemical sensors use short single-stranded DNA or RNA sequences that can bind specifically to the target molecule as biorecognition elements. Owing to properties such as chemical synthesis, target-specific binding, and suitability for modification, aptamers offer an alternative or complementary biorecognition approach to antibodies in the measurement of protein biomarkers. In the review by Song et al. on aptamer-based biosensors, it is stated that aptamers possess advantages as biorecognition elements, including chemical stability, small size, and cost-effectiveness (Song, Wang, Li, Fan, & Zhao, 2008). Therefore, immunosensor and aptasensor approaches can be considered important biorecognition strategies for the rapid, selective, and near-patient measurement of cardiovascular biomarkers.

One of the key factors determining sensor performance in electrochemical biosensors is the chemical and structural properties of the electrode surface. The immobilization of the biorecognition element on the electrode surface in a stable and functional manner, rather than randomly, is important for the selective binding of the target biomarker, reduction of non-specific adsorption, and signal reproducibility. For this purpose, various platforms are used, including carbon-based electrodes, gold surfaces, screen-printed electrodes, graphene derivatives, carbon nanotubes, gold nanoparticles, and magnetic nanoparticles. Nanomaterials are widely evaluated in electrochemical immunosensors to enhance sensitivity due to their high surface area, surface properties suitable for

biomolecule binding, and potential to improve electrochemical transduction(Ronkainen & Okon, 2014).

Screen-printed electrodes are considered suitable platforms for point-of-care biomarker measurements due to their low-cost production, disposable design, ability to operate with small sample volumes, and ease of integration into portable devices. The screen-printing approach offers important advantages for simple, rapid, and low-cost biosensor fabrication; therefore, it is widely evaluated in the development of disposable sensors(Taleat, Khoshroo, & Mazloun-Ardakani, 2014).

The importance of electrochemical biosensors in cardiovascular biomarker analysis arises from their ability to combine biological selectivity with practical measurement capacity. Although markers such as cardiac troponins, natriuretic peptides, CRP, interleukin-6, and lactate have different molecular structures and distinct physiological meanings, their common requirement is reliable, rapid, and sensitive detection in biological samples. Therefore, in electrochemical platforms, the selected biorecognition element, electrode surface modification, signal readout method, and sample matrix should be evaluated together. Recent reviews show that electrochemical immunosensors constitute an important research area for the point-of-care detection of cardiac biomarkers(Madhurantakam et al., 2024).

5. BIOSENSOR-BASED MONITORING IN THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Biosensor-based monitoring in the cardiovascular system means not only measuring biomarkers in the laboratory setting, but also transforming physiological changes into time-sensitive and clinically interpretable data. In conditions such as acute myocardial injury, heart failure, vascular inflammation, and impaired tissue perfusion, rapid measurement of biomarkers can

directly affect the clinical decision-making process. Therefore, electrochemical biosensors are considered among the important platforms developed for diagnostic and monitoring purposes in cardiovascular diseases. Recent reviews show that biosensor platforms for the detection of cardiac biomarkers have developed around electrochemical, optical, and mass-sensitive approaches(Gerdan, Saylan, & Denizli, 2024).

The measurement of cardiac troponins using electrochemical biosensors has particular importance for the early and rapid assessment of acute myocardial injury. Since troponin I and troponin T are key protein biomarkers reflecting myocardial cell injury, the reliable detection of these molecules at low concentrations is critically important in the clinical decision-making process. Therefore, electrochemical immunosensor and aptasensor approaches for troponin measurement are being developed as point-of-care diagnostic platforms that combine antibody- or aptamer-based selective recognition with electrochemical signal generation. Current literature shows that there is an intensive research area focused on the development of point-of-care aptasensor and electrochemical immunosensor platforms for cardiac troponin I/T(Madhurantakam et al., 2024; Vairaperumal & Liu, 2025).

In the context of heart failure, the measurement of natriuretic peptides such as BNP and NT-proBNP using biosensors is important for monitoring ventricular overload and the cardiac compensatory response. These markers are released particularly in association with ventricular wall stress, volume overload, and increased pressure; therefore, they are not only laboratory parameters that contribute to the diagnosis of heart failure, but also biochemical reflections of cardiac mechanical stress. In the ESC heart failure guideline, natriuretic peptides are addressed as important biomarkers for diagnosis, exclusion, and risk assessmentElectrochemical immunosensor and aptasensor

approaches are being developed for the rapid, selective, and near-patient measurement of protein biomarkers such as BNP/NT-proBNP, which have clinical significance at low concentrations.

Cardiovascular biosensor applications are not limited only to markers of myocardial injury or ventricular overload; monitoring vascular inflammation and immune activation is also an important part of this field. Since inflammation plays a central role in the development of atherosclerosis, markers such as CRP and interleukin-6 are important in the assessment of cardiovascular risk and the monitoring of inflammatory activity. Studies demonstrating the association of IL-6 and hsCRP with cardiovascular events support the view that inflammation is not merely an accompanying finding, but an active component of the atherothrombotic process (Ridker et al., 2020). Electrochemical immunosensors have the potential to enable the development of selective and portable measurement systems for detecting such inflammatory proteins at low concentrations.

Lactate is an important biomarker in the assessment of tissue perfusion and metabolic stress. Since one of the fundamental functions of the cardiovascular system is to ensure adequate oxygen delivery to tissues, changes in lactate levels become clinically significant in conditions such as circulatory failure, shock, severe hypoperfusion, or impaired oxygen utilization. However, lactate should not be interpreted merely as a simple indicator of anaerobic metabolism; lactate production and clearance can be influenced by many factors, including tissue oxygenation, adrenergic activation, liver function, mitochondrial metabolism, and disease severity (Suetrong & Walley, 2016). Electrochemical lactate sensors are among the notable platforms in critical care, exercise physiology, and point-of-care metabolic monitoring applications due to their small sample volume requirement, rapid response, and potential for portable measurement (Rathee, Dhull, Dhull, & Singh, 2016).

The future of biosensor-based monitoring in the cardiovascular system is moving beyond the measurement of a single biomarker toward integrated platforms capable of evaluating multiple physiological processes simultaneously or sequentially. This is because myocardial injury, ventricular overload, vascular inflammation, endothelial dysfunction, and tissue hypoperfusion are often not independent events; rather, they represent different physiological layers of the same clinical condition. Therefore, the combined evaluation of markers such as troponin, BNP/NT-proBNP, CRP, interleukin-6, and lactate may help identify not only the presence of cardiovascular deterioration, but also which physiological mechanisms are predominant. Studies on the simultaneous measurement of multiple cardiac biomarkers also indicate that this field is advancing; for example, Beduk et al. developed a nanostructured gold-modified laser-scribed graphene-based aptasensor platform for the simultaneous electrochemical detection of cTnT, cTnI, and CRP, and compared their results with routine laboratory measurements (Beduk et al., 2024).

However, multi-biomarker monitoring requires a more complex framework for interpretation. Each biomarker differs in terms of release kinetics, biological half-life, degree of influence by the sample matrix, and clinical threshold value. For example, protein-based cardiac markers are generally evaluated through blood-, plasma-, or serum-based measurements (Aydin, Ugur, Aydin, Sahin, & Yardim, 2019), whereas metabolites such as lactate can also be monitored in alternative biological fluids, such as sweat, in addition to blood (Gao et al., 2023). Therefore, the true clinical value of cardiovascular biosensors should be determined not only by their analytical sensitivity, but also by their capacity to accurately reflect the physiological context, contribute to the clinical decision-making process in a timely

manner, and integrate different biological signals into a meaningful whole.

The main biomarkers that can be monitored using electrochemical biosensors in cardiovascular physiology are summarized in Table 1 in terms of the physiological processes they represent, sample matrices, biosensor approaches, and clinical/translational areas of application.

Table 1. Major biomarkers in cardiovascular physiology that can be monitored using electrochemical biosensors

Biomarker / group	Molecular structure / class	Process represented	Primary biological sample matrix	Electrochemical biosensor approach	Clinical / translational application
Cardiac troponin I/T, cTnI/cTnT(Madhuranta kam et al., 2024; Thygesen et al., 2018; Vairaperumal & Liu, 2025; Zubair & Sharma, 2026)	Protein	Myocardial injury	Serum, plasma; whole blood in point-of-care systems	Immunosensor, aptasensor	Rapid point-of-care assessment in suspected acute myocardial infarction
BNP / NT-proBNP(4, 21, 22)	Peptide	Ventricular wall stress	Plasma; serum/plasma for NT-proBNP	Electrochemical biosensor	Diagnosis and rule-out of heart failure
hsCRP / CRP(Fakanya & Tothill, 2014; Ridker et al., 2020)	Acute-phase protein	Systemic / vascular inflammation	Serum, plasma	Electrochemical immunosensor	Assessment of cardiovascular inflammatory risk
NO metabolites / Endothelin-1(Cyr et al., 2020; Jankowich & Choudhary, 2020; Privett, Shin, & Schoenfisch, 2010; Tian et al., 2020)	NOx: small molecule ; ET-1: peptide	Endothelial function, vascular tone	Serum / plasma	NO sensor; ET-1 immunosensor	Monitoring endothelial dysfunction and vascular responses
Interleukin-6, IL-6(Buckey, Owens, Richards, & Cliffel, 2024; Oh et al., 2021; Ridker et al., 2020)	Cytokine	Inflammatory activation	Serum, plasma	Electrochemical immunosensor	Cardiovascular inflammatory risk assessment / monitoring
Lactate(Gao et al., 2023; Rathee et al., 2016; Suetrong & Walley, 2016)	Metabolite	Impaired perfusion / metabolic stress	Blood; sweat	Enzymatic electrochemical sensor	Critical care and exercise/metabolic monitoring

6. POINT-OF-CARE DIAGNOSIS, CONTINUOUS MONITORING, AND TRANSLATIONAL LIMITATIONS

The principal translational value of cardiovascular biosensors arises from their potential to move biomarker measurement from the central laboratory setting to a point closer to the patient. The point-of-care diagnostic approach becomes particularly important in time-sensitive clinical conditions such as acute chest pain, suspected acute coronary syndrome, dyspnea, exacerbation of heart failure, or circulatory insufficiency. In such situations, rapid availability of biomarker results may contribute to the clinical workflow by enabling early risk stratification, diagnostic decision-making, and monitoring of treatment response. The high sensitivity, compact design, low sample-volume requirement, and adaptability to portable devices of electrochemical biosensors make them strong candidates for point-of-care testing applications (Madhurantakam et al., 2024). Nevertheless, for point-of-care implementation, analytical performance must be validated not only under controlled laboratory conditions but also using real clinical specimens, in diverse patient populations, and in alignment with clinical decision-making pathways.

The next stage of the point-of-care diagnostic approach is the ability to monitor cardiovascular parameters not only through a single measurement, but also in terms of their time-dependent changes. Because the cardiovascular system has a dynamic nature, processes such as myocardial injury, ventricular overload, inflammatory activation, tissue perfusion, and metabolic stress may vary during disease onset, progression, and response to therapy. Therefore, serial measurement of biomarkers may provide more information than a single concentration value; for example, the rate of increase, peak value, downward trend, or post-treatment change of a biomarker may provide insight into

the direction of the underlying physiological process. This approach transforms cardiovascular biosensors from merely rapid diagnostic tools into translational measurement systems capable of monitoring the dynamic course of disease.

Wearable and portable sensor technologies acquire particular importance at this point. Wearable cardiovascular sensors are evolving into a broad research field that includes biochemical sensing approaches as well as physical parameters such as ECG, blood pressure, pulse wave velocity, and oxygen saturation. A recent review by Xie and colleagues demonstrates that wearable cardiovascular sensors constitute a multicomponent research area encompassing physical sensors, imaging technologies, and biochemical devices(Xie, Yang, Jiang, Huang, & Lin, 2025). In these systems, factors including the type of biological sample matrix, sensor stability, measurement conditions, and correlation with circulating blood levels must be further evaluated to establish clinical relevance.

The concept of continuous monitoring does not merely mean “collecting more data.” What is essential is the ability to interpret the acquired data within a physiological context. When biophysical data such as heart rate variability, blood pressure fluctuations, pulse wave velocity, or ECG changes are evaluated together with biochemical data such as lactate, inflammatory mediators, or cardiac biomarkers, they may contribute to a more comprehensive understanding of the cardiovascular response. Therefore, the goal of next-generation cardiovascular biosensors is not only to measure a single biomarker, but also to establish an interpretable physiological monitoring system by relating different biological signals to time, clinical status, and patient profile(Imani et al., 2016; Mahato et al., 2024)

The use of biosensors for point-of-care diagnosis and continuous monitoring cannot be justified solely by

demonstrating a low limit of detection or a rapid response time. For clinical translation, the analytical performance of the sensor must be validated in real biological samples. During this validation process, parameters such as accuracy, precision, sensitivity, selectivity, measurement range, reproducibility, stability, and resistance to interfering substances should be evaluated (Standardization., 2022). Accordingly, the successful performance of an electrochemical biosensor in buffer or standard solutions does not necessarily indicate clinical applicability. Matrix effects, nonspecific binding, electrode surface fouling, and biomarker stability must be further evaluated in real samples, including serum, plasma, whole blood, urine, sweat, and interstitial fluid.

In point-of-care testing, quality management is of critical importance alongside analytical validation. Because these tests are performed outside the central laboratory, often by healthcare personnel with limited laboratory training, procedures such as device calibration, quality control, user training, sample collection conditions, result reporting, and error management become increasingly important (Standardization., 2022). Accordingly, the clinical value of cardiovascular biosensors is determined not merely by the performance of the sensor surface or nanomaterial platform, but by whether measurements can be performed at the point of care in a reliable, reproducible manner that is aligned with clinical decision-making.

One of the major challenges in translating cardiovascular biosensors into clinical use is converting the analytical signal obtained into a clinically meaningful outcome. Although the ability of a sensor to detect a given biomarker at low concentrations is important, the threshold values by which this measurement should be interpreted for disease diagnosis, risk stratification, or therapeutic monitoring must also be defined. For example, in cardiac troponins, the 99th percentile upper reference

limit is used as the basis for defining myocardial injury, whereas the diagnosis of myocardial infarction requires that this biochemical finding be evaluated together with evidence of acute ischemia (Thygesen et al., 2018). Similarly, while natriuretic peptides play an important role in the evaluation of heart failure, factors such as age, renal function, obesity, atrial fibrillation, and coexisting clinical conditions may affect the interpretation of BNP/NT-proBNP levels (Meunier-McVey, 2021). Accordingly, the clinical value of biosensor-based measurements depends not merely on analytical sensitivity, but also on their compatibility with validated clinical thresholds, the target patient population, biological variability, and clinical decision-making algorithms.

Standardization is also a fundamental component of this process. Different biosensor platforms may vary in terms of electrode material, biorecognition element, immobilization method, signal readout technique, and sample preparation steps. Although this diversity fosters innovation at the research stage, it increases the need for inter-platform comparability, calibration, lot-to-lot consistency, and quality control during translation into clinical practice. Particularly in cardiovascular biosensors intended for point-of-care use, results must be compared with central laboratory methods, built-in quality control systems must be established, and reporting formats to be used in clinical decision-making processes must be standardized. In this context, the successful translation of biosensor technologies depends not only on the sensor development stage, but also on the integrated consideration of analytical validation, clinical validation, user training, quality assurance, and regulatory requirements (Standardization., 2022).

The translational success of cardiovascular biosensors depends on achieving an appropriate balance between technological innovation and clinical need. Although electrochemical platforms offer important advantages such as low

sample-volume requirements, rapid response, portability, and suitability for multiplex biomarker measurement, the clinical value of these advantages can only be realized through systems that have been validated in real patient samples, standardized, and linked to decision-making algorithms. Therefore, future studies on cardiovascular biosensors should focus not only on achieving lower limits of detection or stronger signals, but also on key objectives such as clinical relevance, point-of-care applicability, long-term stability, data reliability, reduction of user-related errors, and patient safety. This approach positions biosensors not merely as next-generation analytical devices, but as translational tools capable of monitoring molecular and systemic changes in cardiovascular physiology in a patient-centered manner.

7. RESULT AND FUTURE PERSPECTIVES

Cardiovascular physiology encompasses not only the mechanical or hemodynamic functioning of the heart and vascular system, but also multilayered processes such as cellular injury, ventricular loading, inflammatory activation, endothelial function, tissue perfusion, and metabolic response. The ability to monitor these processes through biomarkers enables cardiovascular events to be evaluated not only on the basis of clinical signs and symptoms, but also at the molecular level. Cardiac troponins reflect myocardial cell injury, BNP and NT-proBNP reflect ventricular wall stress, CRP and interleukin-6 reflect inflammatory activation, and lactate reflects responses associated with tissue perfusion and metabolic stress, thereby making different layers of cardiovascular physiology visible. Therefore, biomarkers should be regarded not merely as diagnostic laboratory parameters, but as measurable biological outputs of physiological and pathophysiological changes in the cardiovascular system.

Electrochemical biosensors have the potential to convert these biological outputs into analytical signals that are rapid, selective, applicable with low sample volumes, and suitable for point-of-care measurement. The integration of antibody-, aptamer-, enzyme-, or nucleic acid-based biorecognition elements with electrochemical transducers may enable the measurement of cardiovascular biomarkers using sensitive and portable systems. Screen-printed electrodes, nanomaterial modifications, immunosensors, and aptasensors are among the prominent approaches in this field. These technologies may contribute to the development of point-of-care diagnostic and monitoring systems that could reduce dependence on central laboratory workflows, particularly in time-sensitive clinical conditions such as acute myocardial injury, heart failure, vascular inflammation, and impaired perfusion.

Over the coming years, cardiovascular biosensor research is expected to move beyond systems designed to measure a single biomarker toward integrated platforms capable of multiplexed and dynamic monitoring. This is because cardiovascular diseases are often not driven by a single pathological mechanism; myocardial injury, ventricular overload, inflammation, endothelial dysfunction, and tissue hypoperfusion may coexist within the same clinical presentation. Therefore, the combined assessment of biomarkers such as troponin, BNP/NT-proBNP, CRP, interleukin-6, and lactate may help not only to identify the presence of cardiovascular dysfunction, but also to clarify which physiological mechanisms are predominant. Serial measurements and trend monitoring may further allow biomarkers to be interpreted not merely as isolated values at a single time point, but as dynamic indicators of disease progression, response to treatment, and recovery.

Nevertheless, the clinical translation of electrochemical biosensors cannot be achieved solely through a low limit of

detection, rapid response, or robust signal output. Validation in real patient samples, control of matrix effects, reduction of non-specific binding, long-term stability, device calibration, quality control, alignment with clinically established cut-off values, and user safety are among the key factors determining the success of these technologies. In addition, in point-of-care or wearable systems, the clinical significance of the data obtained depends not only on the measurement capability of the sensor, but also on the accurate interpretation of these data within their physiological context. Therefore, the true value of cardiovascular biosensors will depend on their ability to integrate analytical performance with clinical relevance.

In conclusion, electrochemical biosensors represent powerful translational tools capable of converting molecular changes in cardiovascular physiology into rapid, point-of-care data that are potentially suitable for continuous monitoring. These technologies may enable physiological knowledge to move beyond a merely explanatory scientific framework and be translated into early diagnosis, risk assessment, monitoring of therapeutic response, and personalized healthcare applications. However, achieving this goal requires biosensor development to be carried out through an interdisciplinary approach that integrates knowledge of physiological mechanisms, analytical chemistry, clinical validation, quality management, and regulatory requirements. Such a holistic approach will position cardiovascular biosensors not only as next-generation measurement devices, but also as an important bridge for translating cardiovascular physiology into clinical practice.

REFERENCES

- Aydin, S., Ugur, K., Aydin, S., Sahin, İ., & Yardim, M. (2019). Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vascular health and risk management*, 1-10.
- Beduk, D., Beduk, T., Ait Lahcen, A., Mani, V., Celik, E. G., Iskenderoglu, G., . . . Ozgur, S. (2024). Multiplexed aptasensor for detection of acute myocardial infraction (AMI) biomarkers. *Sensors & Diagnostics*, 3(6), 1020-1027.
- Buckey, G., Owens, O. E., Richards, H. A., & Cliffel, D. E. (2024). Electrochemical immunomagnetic assay for interleukin-6 detection in human plasma. *Sensors & Diagnostics*, 3(6), 1039-1043.
- Cyr, A. R., Huckaby, L. V., Shiva, S. S., & Zuckerbraun, B. S. (2020). Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Critical care clinics*, 36(2), 307-321.
- Fakanya, W. M., & Tothill, I. E. (2014). Detection of the inflammation biomarker C-reactive protein in serum samples: towards an optimal biosensor formula. *Biosensors*, 4(4), 340-357.
- Gao, F., Liu, C., Zhang, L., Liu, T., Wang, Z., Song, Z., . . . Wang, J. (2023). Wearable and flexible electrochemical sensors for sweat analysis: a review. *Microsyst Nanoeng* 9: 1. In.
- Gerdan, Z., Saylan, Y., & Denizli, A. (2024). Biosensing platforms for cardiac biomarker detection. *ACS omega*, 9(9), 9946-9960.
- Grieshaber, D., MacKenzie, R., Vörös, J., & Reimhult, E. (2008). Electrochemical biosensors-sensor principles and architectures. *Sensors*, 8(3), 1400-1458.

- Group, F.-N. B. W. (2016). BEST (biomarkers, EndpointS, and other tools) resource [internet].
- Imani, S., Bandodkar, A. J., Mohan, A. V., Kumar, R., Yu, S., Wang, J., & Mercier, P. P. (2016). A wearable chemical–electrophysiological hybrid biosensing system for real-time health and fitness monitoring. *Nature communications*, 7(1), 11650.
- Jankowich, M., & Choudhary, G. (2020). Endothelin-1 levels and cardiovascular events. *Trends in cardiovascular medicine*, 30(1), 1-8.
- Madhurantakam, S., David, B. E., Naqvi, A., Lee, Z. J., Abraham, J. T., Vankamamidi, T. S., & Prasad, S. (2024). Advancements in electrochemical immunosensors towards point-of-care detection of cardiac biomarkers. *Analytical Methods*, 16(39), 6615-6633.
- Mahato, K., Saha, T., Ding, S., Sandhu, S. S., Chang, A.-Y., & Wang, J. (2024). Hybrid multimodal wearable sensors for comprehensive health monitoring. *Nature Electronics*, 7(9), 735-750.
- Meunier-McVey, N. (2021). 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur heart J*, 42(36), 3599-3726.
- Oh, C., Park, B., Li, C., Maldarelli, C., Schaefer, J. L., Datta-Chaudhuri, T., & Bohn, P. W. (2021). Electrochemical immunosensing of interleukin-6 in human cerebrospinal fluid and human serum as an early biomarker for traumatic brain injury. *ACS Measurement Science Au*, 1(2), 65-73.
- Privett, B. J., Shin, J. H., & Schoenfisch, M. H. (2010). Electrochemical nitric oxide sensors for physiological

- measurements. *Chemical Society Reviews*, 39(6), 1925-1935.
- Rathee, K., Dhull, V., Dhull, R., & Singh, S. (2016). Biosensors based on electrochemical lactate detection: A comprehensive review. *Biochemistry and biophysics reports*, 5, 35-54.
- Ridker, P. M., MacFadyen, J. G., Glynn, R. J., Bradwin, G., Hasan, A. A., & Rifai, N. (2020). Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice: secondary analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *European heart journal*, 41(31), 2952-2961.
- Ronkainen, N. J., Halsall, H. B., & Heineman, W. R. (2010). Electrochemical biosensors. *Chemical Society Reviews*, 39(5), 1747-1763.
- Ronkainen, N. J., & Okon, S. L. (2014). Nanomaterial-based electrochemical immunosensors for clinically significant biomarkers. *Materials*, 7(6), 4669-4709.
- Song, S., Wang, L., Li, J., Fan, C., & Zhao, J. (2008). Aptamer-based biosensors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 27(2), 108-117.
- Standardization., I. O. f. (2022). *ISO 15189: 2022 Medical Laboratories Requirements for Quality and Competence*: ISO.
- Suetrong, B., & Walley, K. R. (2016). Lactic acidosis in sepsis: it's not all anaerobic: implications for diagnosis and management. *Chest*, 149(1), 252-261.
- Taleat, Z., Khoshroo, A., & Mazloun-Ardakani, M. (2014). Screen-printed electrodes for biosensing: a review (2008-2013). *Microchimica Acta*, 181.

- Thévenot, D. R., Toth, K., Durst, R. A., & Wilson, G. S. (2001). Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification. *Biosensors and Bioelectronics*, 16(1-2), 121-131.
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., . . . Infarction, E. G. o. b. o. t. J. E. S. o. C. A. C. o. C. A. H. A. W. H. F. T. F. f. t. U. D. o. M. (2018). Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Journal of the American college of cardiology*, 72(18), 2231-2264.
- Tian, B., Zhao, L., Li, R., Zhai, T., Zhang, N., Duan, Z., & Tan, L. (2020). Electrochemical immunoassay of endothelin-1 based on a Fenton-type reaction using Cu (II)-containing nanocomposites as nanozymes. *Analytical Chemistry*, 92(24), 15916-15926.
- Vairaperumal, T., & Liu, P. Y. (2025). Aptasensor-based point-of-care detection of cardiac troponin biomarkers for diagnosis of acute myocardial infarction. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 41(3), e12932.
- Xie, H., Yang, L., Jiang, B., Huang, Z., & Lin, Y. (2025). State-of-the-art wearable sensors for cardiovascular health: a review. *npj Cardiovascular Health*, 2(1), 53.
- Zubair, M., & Sharma, S. (2026). Analytical and Clinical Aspects of Troponin Testing. *StatPearls*.

FİZYOLOJİ ALANINDA
AKADEMİK TARTIŞMALAR

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com