

BİYOFİZİK DEĞERLENDİRMELERİ

Editör: Doç.Dr. Mehmet Eşref ALKIŞ

yaz
yayınları

Biyofizik Değerlendirmeleri

Editör

Doç.Dr. Mehmet Eşref ALKIŞ

yaz
yayınları

2025

Biyofizik Değerlendirmeleri

Editör: Doç.Dr. Mehmet Eşref ALKIŞ

© 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 978-625-5838-95-7

Ekim 2025 – 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

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Tanısal Radyoloji Çalışanlarında Radyasyon Güvenliği	1
<i>Burcu ALANBAY, Mehmet Eşref ALKIŞ</i>	
Tükürük Örnekleri ile Akciğer Kanserinin Raman Spektroskopisi Kullanılarak Tanısal İncelenmesi.....	21
<i>Çisem ALTUNAYAR ÜNSALAN</i>	
Sinir Sisteminin Biyofiziği ve Yapay Zekada Kullanılan Biyofiziksel Modeller.....	38
<i>Büşra BİLİR YILDIZ</i>	
Hissedilen Gerçeklik: Algısal Süreçlerin Nörobiyolojik Haritası.....	62
<i>Cemile AVCI AKAN</i>	
Voltage-Gated Sodium Channels in Epilepsy	78
<i>Fümet Duygu ÜSTÜNDAĞ, Tuğçe Yaşar KÜÇÜK</i>	
The Role of Resveratrol and Sirt1 in Parkinson's Disease	102
<i>Nilufer AKGÜN ÜNAL, Ömer ÜNAL</i>	
Kanser Hücre Hatlarının FTIR Spektroskopisi ile İncelenmesi.....	125
<i>Çisem ALTUNAYAR ÜNSALAN</i>	

"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."

TANISAL RADYOLOJİ ÇALIŞANLARINDA RADYASYON GÜVENLİĞİ

Burcu ALANBAY¹

Mehmet Eşref ALKIŞ²

1. GİRİŞ

Tanısall radyolojide radyasyon güvenliğinin sağlanması, yalnızca hastaların maruz kaldığı dozun sınırlandırılması açısından değil, aynı zamanda bu alanda görev yapan sağlık personelinin korunması açısından da büyük önem taşımaktadır. Hem ulusal hem de uluslararası düzeyde çeşitli kuruluşlar tarafından belirlenen sınır ve standartlar doğrultusunda bu güvenlik önlemleri uygulanmaktadır. Radyasyonla çalışan bireylerin, temel düzeyde radyasyon güvenliği bilgisine sahip olmaları hem kişisel sağlıklarını korumaları hem de günlük mesleki uygulamalar sırasında karşılaşılabilecekleri sorunlara doğru şekilde yaklaşabilmeleri açısından kritik bir gerekliliktir. Bu çalışma kapsamında; radyasyonun ne olduğu, çeşitleri ve kaynakları, temel doz ölçüm birimleri, radyasyon alanlarının sınıflandırılması, radyasyonun canlılar üzerindeki olumsuz etkileri ile birlikte, korunma ilkelerine dair güncel bilgiler ele alınmıştır.

¹ Öğrenci, Muş Alparslan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nükleer Enerji ve Enerji Sistemleri Bölümü, burcu-uslu@outlook.com.

² Doç. Dr., Muş Alparslan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü, me.alkis@alparslan.edu.tr, ORCID: 0000-0002-3321-2873.

2. RADYASYON

Çalışmada Radyasyon, enerjinin elektromanyetik dalgalar veya parçacıklar yoluyla bir ortamda ya da boşlukta yayılması şeklinde tanımlanır (Katsumura & Kudo, 2018). Doğada bulunan bazı atom çekirdekleri, içerdiği proton ve nötron sayılarının dengesizliği nedeniyle kararsız yapıdadır. Çekirdekteki bu dengesizlik, fazla enerjinin birikmesine neden olmakta ve atom, bu enerjiyi dışa doğru salarak daha kararlı bir yapıya ulaşmaya çalışmaktadır. Söz konusu enerji salınımı, çekirdekteki proton ve nötron oranı dengeye ulaşıncaya kadar sürer.

Atomun kararlı hale gelme süreci sırasında enerji kaybı farklı yollarla gerçekleşebilir ve bu dönüşüm sonucunda atom, farklı bir elemente evrilebilir. Bu enerji yayılımı “radyasyon” olarak tanımlanırken, atomun bu süreçte geçirdiği dönüşüm ise “radyoaktif bozunma” olarak adlandırılmaktadır. Radyoaktif bozunma, doğada kendiliğinden gerçekleşen ve atomun daha düşük enerjili, kararlı bir forma geçmesini sağlayan temel nükleer süreçlerden biridir (Dönmez, 2017).

2.1. Radyasyon Kaynakları

Canlılar, evrenin oluşumundan bu yana, kozmik ışımlar ve yeryüzünde doğal olarak bulunan radyoaktif maddelerin yaydığı radyasyonla sürekli etkileşim hâlinde olmuştur. Bu durum, tüm canlıların tarih boyunca doğal radyasyon ortamında varlıklarını sürdürmelerine neden olmuştur. Buna ek olarak, modern çağda insan faaliyetleri sonucunda ortaya çıkan yapay radyasyon kaynakları da çevresel radyasyon düzeylerine katkı sağlamaktadır. Dolayısıyla günümüzde canlılar hem doğal hem de insan kökenli radyasyon türlerine maruz kalmaktadır (Bute ve Alkis, 2022).

2.1.1. Doğal Radyasyon Kaynakları

Doğal radyasyon, doğada kendiliğinden bulunan ve herhangi bir insan müdahalesi olmaksızın varlığını sürdüren iyonlaştırıcı radyasyon türüdür. Tüm canlı organizmalar, yaşamları boyunca bu tür radyasyona sürekli olarak maruz kalmaktadır. Doğal radyasyon kaynakları arasında uzaydan gelen kozmik ışınlar, yer kabuğunda bulunan radyoaktif elementlerin yaydığı gama radyasyonu, toprak ve kayalardan salınan radon gazı ile birlikte, radyoizotopların solunum ya da sindirim yoluyla vücuda alınması sonucu meydana gelen iç ışınlanma yer almaktadır. Bu doğal kaynaklar, biyosferdeki radyasyon düzeyinin temel belirleyicileridir ve insan sağlığı üzerinde önemli etkileri olabilmektedir (Gökoğlu, 2020).

2.1.2. Yapay Radyasyon Kaynakları

Doğada doğal olarak bulunmayan bazı radyasyon türleri, teknolojik gelişmeler sayesinde yapay yollarla üretilmektedir (Alkis ve ark., 2019b). Yapay radyasyon kaynakları arasında özellikle tıbbi uygulamalarda yaygın olarak kullanılan X-ışınları öne çıkmaktadır. Medikal amaçlı X-ışını uygulamaları, yapay radyasyon kaynaklarına bağlı maruziyetin en büyük kısmını oluşturmakta olup, bireylerin bu yolla maruz kaldığı yıllık ortalama etkin doz yaklaşık 0.4 mSv düzeyindedir (UNSCEAR, 2000).

2.2. Radyasyon Çeşitleri Nelerdir?

2.2.1. İyonlaştırıcı (iyonize) radyasyon

Karşılaştığı maddenin atomlarından elektron kopararak onları iyon haline getirebilen yüksek enerjili radyasyon türüdür. Bu radyasyon, parçacık ve elektromanyetik (dalga) tipi olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

- **Parçacık tipi radyasyon**, belirli bir kütleye ve enerjiye sahip, yüksek hızda hareket eden

parçacıklardan oluşur. Alfa ve beta radyasyonları bu sınıfa dâhildir.

- **Dalga tipi radyasyon** ise kütesiz olup belirli bir enerjiye sahip elektromanyetik dalgalar şeklinde yayılır. X-ışınları ve gama ışınları bu grupta yer alır. Aralarındaki temel fark, X-ışınlarının atomun elektron bulutunda, gama ışınlarının ise atom çekirdeğinde meydana gelmesidir.

2.2.2. İyonlaştırıcı olmayan (non-iyonize) radyasyon

Maddelerle etkileşimi sonucunda iyon oluşumuna neden olmayan daha düşük enerjili radyasyon türüdür. Radyo dalgaları, mikrodalgalar, kızılötesi (infrared) ve morötesi (ultraviyole) ışık ile görünür ışık bu gruba örnek verilebilir (Gökharman ve ark., 2016; Alkis ve ark., 2019a). Bu radyasyonlar uzun dalga boyuna (>100 nm) ve düşük foton enerjisine (<12,4 eV) sahiptir. Elektromanyetik spektrumun 1 Hz ile 3×10^{15} Hz aralığında yer alan kısmını oluştururlar (Syaza ve ark., 2017).

2.3. Emilen Doz

Canlılar, Radyasyonun geçtiği insan, hava ve su gibi herhangi bir malzemeye biriktirdiği enerji miktarıdır. Biriktirilen enerjinin dozajını ölçmek için kullanılan birim rad veya Gray'dir (Gy, SI). 1 Gray, 1 kilogram madde tarafından emilen 1 joule enerjiye eşittir. Gray, Uluslararası (SI) birimidir. Gy ve rad birimleri arasındaki ilişki aşağıdaki gibidir.

$$1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad}$$

Radyoterapide tümörlere verilen dozun hesaplanmasında, radyasyon kazalarında vücudun ne kadar radyasyona maruz kaldığını belirlemede ve çevresel radyasyonun canlılar üzerindeki etkisi değerlendirilirken bu kavram (emilen doz) kullanılır (Harrison ve ark., 2021).

Emilen doz, radyasyonun insan dokuları üzerindeki biyolojik etkilerini ölçmez. Bu amaçla, etkili bir doz veya doz eşdeğeri kullanılır.

2.4. Etkin Doz (Doz Eşdeğeri)

Doz eşdeğeri veya etkin doz hem alınan radyasyon miktarını hem de bu radyasyonun canlı dokular üzerindeki biyolojik etkilerini değerlendirmek amacıyla kullanılan ölçütlerdir. Bu iki kavram, yalnızca fiziksel radyasyon miktarını değil, aynı zamanda dokuların radyasyona karşı hassasiyetini de dikkate alır.

Doz eşdeğeri, belirli bir organ ya da dokuda emilen radyasyonun oluşturduğu biyolojik etkinin bir göstergesidir. Etkin doz ise, tüm vücudu temsil eden toplam biyolojik etkiyi yansıtır. Her iki değer de Sievert (Sv) birimiyle ifade edilir ve genellikle kişisel dozimetre cihazlarından elde edilen veriler kullanılarak hesaplanır. Doz eşdeğeri hesaplamasında şu formül kullanılır:

$$\text{Eşdeğer Doz (Sv)} = \text{Emilen Doz} \times \text{Doku Ağırlık Faktörü}$$

Buradaki doku ağırlık faktörü, farklı organ ve dokuların radyasyona karşı duyarlılığını temsil eder ve her doku için farklılık gösterir. Örneğin, kemik iliği gibi radyasyona daha duyarlı dokuların ağırlık faktörü daha yüksektir. Etkin doz, radyasyona maruz kalan tüm organ ve dokuların eşdeğer dozlarının, ilgili doku ağırlık faktörleriyle çarpılarak toplanmasıyla elde edilir. Böylece, bir bireyin toplam radyasyon riski daha bütüncül bir şekilde değerlendirilmiş olur (Tsalafoutas ve ark., 2020).

2.5. İyonlaştırıcı Radyasyonun Etki Mekanizması

İyonlaştırıcı radyasyon, atom ve moleküller üzerinde değişimlere yol açarak insan vücudunda hücresel düzeyde hasara neden olabilir. Bu hasar, hücre içi yapılarda bozulmalara

neden olabileceği gibi, özellikle DNA üzerinde kalıcı etkiler yaratabilir. Hücre, hayati organellerinden biri zarar gördüğünde ölerek işlevini yitirebilir. En kritik etki ise DNA üzerinde oluşan hasarlardır; bu hasarlar doğrudan ya da dolaylı yollarla meydana gelebilir (Obrador ve Montoro, 2023).

- **Doğrudan etkiler**, radyasyonun doğrudan DNA molekülüyle etkileşime girmesi sonucu oluşur. Bu durumda DNA iplikleri kopabilir ve genetik bilgi bütünlüğü bozulabilir. Radyasyonun etkisi; radyasyonun türü, doz hızı, alınan toplam doz, maruz kalma süresi, penetrasyon kapasitesi, lineer enerji transferi ile etkilenen hücre veya doku türüne göre değişiklik göstermektedir.
- **Dolaylı etkiler** ise, hücre içindeki su moleküllerinin iyonlaştırılması sonucu ortaya çıkar. Radyasyon, suyu parçalayarak reaktif hidroksil radikalleri ($\bullet\text{OH}$) gibi serbest radikallerin oluşumuna yol açabilir. Bu reaktif türler, DNA ile etkileşime girerek baz değişiklikleri ya da çift iplik kopmaları gibi ciddi hasarlara neden olabilir. Vücuttaki hücreler, oluşan bu DNA hasarlarını tanıyıp onarabilen çeşitli DNA onarım mekanizmalarına sahiptir. Çoğu durumda bu sistemler hasarı başarıyla giderir. Ancak onarımın başarısız olması ya da hatalı yapılması durumunda, hücre ya apoptoz adı verilen programlı hücre ölümüne gider ya da genetik mutasyonlar birikerek kanser gelişimine zemin hazırlayabilir (Brenner & Hall, 2007).

2.6. Radyasyonun Sağlık Açısından Riskleri

2.6.1. Radyasyonun doğum öncesi etkileri

İyonize radyasyona maruz kalma, gelişmekte olan fetüs üzerindeki potansiyel sağlık riskleri nedeniyle hamile bireyler ve sağlık hizmeti sağlayıcıları açısından önemli endişeler

doğurmaktadır (Arora ve ark., 2025). Radyasyonun doğum öncesi etkileri gelişimin hangi aşamasında olduğuna göre değişir. Eğer yumurta döllendikten sonra ışına maruziyet varsa oluşan yumurtanın hayatta kalma olasılığı azalmaktadır. Sonraki evrelerde ışına maruz kalındığında ise; düşük, zekâ geriliği, trizomi, lösemi ve birçok malformasyona sebep olabilmektedir (Bozbıyık ve ark., 2002).

2.6.2. Akut radyasyon sendromu

Kısa sürede yüksek miktarda radyasyona maruz kalındığında ortaya çıkan sağlık sorunudur. Hastada ilk görülen semptomlar; mide bulantısı, kusma, iştahsızlıktır. Daha sonraki evrede kanama, enfeksiyon ve dehidrasyon meydana gelmektedir. Son aşamada ise ya ölüm gerçekleşir ya da iyileşme süreci başlar (Tabakçioğlu, 2013).

2.6.3. Cilt Üzerindeki Etkileri

Epidermis tabakasının altında bazal hücreler vardır ve bu hücreler ciltte radyasyondan ilk etkilenen hücrelerdir. İnsan vücudu 2 Gy'den daha büyük doza maruz kaldığında eritem meydana gelebilmektedir (Büyükvardar, 2020).

2.6.4. Hematolojik Etkileri

Radyasyonun 2 ila 3 Gy arasındaki dozlarına maruz kalındığında, hematopoetik sendrom olarak adlandırılan bir tablo gelişebilir. Bu durumda beyaz ve kırmızı kan hücreleri ile trombosit sayıları azalır. Bu süreçte kusma, ateş ve halsizlik gibi bazı semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Eğer etki eden radyasyon miktarı fazla ise kemik iliğinin kök hücrelerinde ciddi hasarlara yol açabilir ve ölümle sonuçlanabilmektedir (Dainiak, 2002).

2.6.5. Gonadlar Üzerindeki Etkileri

Pediyatrik yaş grubundaki bireylerde farklı endikasyonlarla gerçekleştirilen X-ışını temelli görüntüleme

uygulamalarının hem erkek hem de kız çocuklarının gonadları üzerinde potansiyel zararlı etkiler oluşturabileceği bilinmektedir. Özellikle büyüme ve gelişim çağındaki hastaların iyonizan radyasyona karşı biyolojik duyarlılıklarının erişkin bireylere göre daha yüksek olduğu öngörülmektedir. Bu bağlamda, pediatrik görüntüleme süreçlerinde radyasyona maruz kalmanın en aza indirilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu amaçla; hastaya özgü doz optimizasyonu, düşük dozlu tekniklerin tercih edilmesi, endikasyonsuz çekimlerin sınırlandırılması, radyasyondan koruyucu kurşun bariyerlerin kullanımı ve görüntüleme protokollerinin sürekli olarak iyileştirilmesi gibi çeşitli önlemler literatürde önerilmektedir (Gürsu ve ark., 2013).

2.6.6. Nörovasküler Etkiler

Nörovasküler etkiler, 20-30 Gy arasındaki radyasyon maruziyetiyle başlamaktadır. Belirtileri arasında kusma, sinirlilik, ishal ve senkop yer alır. Hastalık döneminde şiddetli ishal görülür; aşırı hipotansiyonla birlikte koma da gelişebilir. İlerleyen aşamada hastanın kurtulma ihtimali çok düşük olup, genellikle 3 gün içerisinde ölüm meydana gelebilmektedir (Soysal, 2011).

2.6.7. Kalp Üzerindeki Etkileri

Radyasyonun kalbe vereceği zarar, radyoterapi sürecinde hastanın radyasyona maruz kaldığı süre, doz ve kalp hastalığına olan yatkınlığı ile karakterizedir. Radyasyon kalpte perikart ve miyokarda zarar verebilmektedir. Bu bölgelerde enflamasyona sebep olabilir ayrıca ritim bozukluklarına ve kalp yetmezliklerine sebep olabilmektedir (Uğurlu, 2018).

2.6.8. Solunum Sistemi Üzerindeki Etkileri

Akciğerlerde radyasyona maruz kalmaya bağlı olarak radyasyon pnömonisi meydana gelebilmektedir. Maruz kalan

radasyunun süresi ve dozu, hastalığın ilerleyişinde önemli bir rol oynamaktadır. (Akçay ve ark., 2017).

2.6.9. Boşaltım Sistemi Üzerindeki Etkileri

Radyasyonun üriner sistem üzerindeki etkileri arasında en sık karşılaşılan durumlardan biri radyasyon nefritidir. Radyasyona maruz kalındıktan sonra 6 ay ile 1 yıl içerisinde belirtiler ortaya çıkmaktadır. En fazla görülen belirtiler; ayaklarda şişlik, soluk almada zorlanma, ağrı ve kusmadır. Eğer kronik nefrit meydana gelmişse belirtiler genellikle 2-3 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır. Mesane ve üreterde ise radyasyona maruziyetten dolayı radyasyon sistiti meydana gelebilmektedir. Bu durum da eritem, ülser ve enfeksiyonlara sebep olabilmektedir (Büyükvardar, 2020).

2.6.10. Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Tiroid bezi, iyonlaştırıcı radyasyona duyarlı endokrin organlardan biridir. Radyasyon dozu artışına bağlı olarak hipotiroid olma ihtimali de artmaktadır. Özellikle kadın cinsiyet ve ileri yaş, radyasyona bağlı hipotiroid insidansını artıran başlıca risk faktörleri olarak bilinmektedir. Hipotiroid hipertiroide göre daha yaygındır (Poyrazoğlu ve ark., 2010).

2.6.11. Radyasyonun Kanserojen Etkisi

Doğal radyasyon kaynaklarından biri olan radon gazı toprakta hatırı sayılır ölçüde bulunur. Evlerin inşası sırasında temelden kaynaklı açıklıklardan içeri girer ve insanlar için risk oluşturur. Radon gazı akciğer kanserine sebep olan faktörlerden biridir ayrıca sigaradan sonra en fazla akciğer kanserine sebep olan etkenlerden biridir. Yapay radyasyon kaynağı ise genellikle tedavi amacıyla kullanılan nükleer tıp, bilgisayarlı tomografi ve girişimsel olarak kullanılan radyolojidir (Gökoğlu ve ark., 2020; Hamd ve ark., 2025).

Radyasyonun hücrel etkileri çok çeşitli tür ve düzeylerde olabilir, ancak esas olarak zararlıdır; çünkü radyasyon, lipidlerden proteinlere veya DNA'ya kadar farklı biyolojik moleküllerde değişikliklere yol açarak hücrenin membranından çekirdeğine kadar tüm önemli bileşenlerini bozabilir (Alkis ve ark., 2021). Özellikle, IR'nin 15–20 baz çifti (bp) uzunluğundaki kısa bir DNA bölgesinde çift sarmal kırıkları (DSB), tek sarmal kırıkları (SSB) ve baz lezyonları gibi çeşitli DNA hasarlarından oluşan hasar kümeleri oluşturmaları beklenmektedir. İyonlaştırıcı radyasyonun, klinik olarak anlamlı dozlarda bile kansere neden olabileceği genel olarak kabul edilmektedir ve radyasyon ile solid tümör oluşumu arasındaki ilişki, 0.15–1.5 Gy doz aralığında doğrusal olarak kabul edilmektedir (Mavragani ve ark., 2017).

2.7. Radyasyon Maruziyetinin İzlenmesi

Radyasyon içeren tanı ve tedavi işlemleri sırasında sağlık çalışanlarının maruz kaldığı iyonlaştırıcı radyasyon dozunun izlenmesinde termoluminesans dozimetreler (TLD) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu cihazlar, içerdikleri kristal yapı sayesinde iyonlaştırıcı radyasyonun enerjisini depolar. İzleme süresinin sonunda, dozimetre özel bir işlemle ısıtılır ve kristaller tarafından tutulan enerji, görünür ışık olarak açığa çıkar. Bu ışık miktarı, kişinin ne kadar radyasyon aldığına dair bilgi verir. TLD sistemleri, 1 milirem (mrem) kadar düşük dozları bile algılayabilme hassasiyetine sahiptir.

Uluslararası Radyasyon Koruma Komisyonu (ICRP), iyonize radyasyonla çalışan sağlık profesyonellerine iki adet kişisel dozimetre kullanmalarını önermektedir. Bu dozimetrelerden biri, kurşun önlüğün dışında, boyun hizasında ya da sol omuzda; diğeri ise önlük altında, bel seviyesinde takılmalıdır. Boyun veya omuz bölgesine yerleştirilen dozimetre, özellikle göz merceği ya da açıkta kalan cilt gibi

daha hassas bölgelerin aldığı radyasyon düzeyini değerlendirmek için önemlidir (Whitby & Martin, 2005).

2.8. Mesleki Açidan Doz Sınırlaması

Uluslararası Radyasyon Koruma Komisyonu (ICRP) ve Ulusal Radyasyon Koruması ve Ölçümleri Konseyi (NCRP), hem hastalar hem de sağlık çalışanları açısından iyonlaştırıcı radyasyonun güvenli kullanımıyla ilgili standartlar ve öneriler sunar. Bu kurumların hazırladığı yönergeler, radyasyon maruziyetinin sınırlandırılması ve uzun vadeli sağlık etkilerinin önlenmesine odaklanır.

ICRP'nin belirlediği mesleki doz sınırlarına göre, sağlık çalışanlarının beş yıllık dönemde maruz kalabileceği ortalama radyasyon dozu yılda 20 milisievert (mSv) ile sınırlandırılmıştır; bu da toplamda 100 mSv'lik bir üst sınır anlamına gelir. Ancak, herhangi bir takvim yılı içinde alınan dozun 50 mSv'yi aşmaması gerektiği de ayrıca belirtilmiştir (ICRP, 2007).

NCRP'nin önerileri de benzer bir çerçevede ilerler: Tek bir yıldaki maksimum maruziyet 50 mSv, aynı zamanda bir bireyin mesleki hayatı boyunca alabileceği toplam etkin doz, yaşına bağlı olarak değişir ve şu formül ile ifade edilir:

$$\text{Toplam kabul edilebilir etkin doz (mSv)} = 5 \times \text{yaş (yıl)}$$

Bu formüle göre, örneğin 40 yaşındaki bir sağlık çalışanı için toplam kabul edilebilir etkin doz sınırı 200 mSv'dir.

Ayrıca, belirli organlara yönelik doz sınırları da tanımlanmıştır:

- Göz merceği için yıllık maksimum doz: 150 mSv
- Cilt için: 500 mSv (ışınlanan alanın en dış katmanında, 1 cm²'lik yüzey ortalaması)
- Eller ve ayaklar için de maksimum sınır: 500 mSv

Bazı olağanüstü durumlarda, özellikle acil müdahale ve kurtarma operasyonları gibi hayati önem taşıyan görevlerde, işlemin sağladığı yarar radyasyon riskinden daha ağır bastığında bu doz sınırlarının esnetilebileceği ifade edilmiştir. Bunun dışında kalan her durumda, çalışanların maruziyet düzeylerinin yıllık mesleki sınırın %50'sinin altına çekilmesi için azami dikkat ve koruyucu önlemler alınmalıdır (Srinivasan ve ark., 2014)

2.9. Radyasyondan Korunma Yöntemleri

İyonlaştırıcı radyasyonun zararlı etkilerini en aza indirmek amacıyla, üç temel korunma ilkesi esas alınmaktadır: Mesafe, zırhlama ve zaman.

1. Mesafe (Uzaklık): Radyasyonun şiddeti, kaynaktan uzaklaştıkça mesafenin karesi ile ters orantılı olarak azalır. Bu fiziksel ilkeye göre, radyasyon kaynağından iki kat uzaklaşmak, maruz kalınan dozun dörtte birine düşmesini sağlar. Bu nedenle, özellikle radyasyonla çalışan sağlık personelinin mümkün olduğunca kaynaktan uzak durarak işlem yapması temel bir korunma stratejisidir (IAEA, 2018).

2. Zırhlama (Koruyucu Engeller): Radyasyonun etkisini azaltmak amacıyla, radyasyon kaynağı ile kişi arasına uygun malzemelerden yapılmış fiziksel engeller yerleştirilir. Kullanılan zırh malzemesi, radyasyon türüne göre değişkenlik gösterir. Örneğin, X-ışınları ve gama ışınlarına karşı en etkili koruyucu malzeme kurşundur. Bu doğrultuda, radyolojik işlemler sırasında kurşun önlük, kurşun gözlük, kurşun cam, gonadal koruyucular, kurşun paravanlar, kurşun troid koruyucu gibi kişisel koruyucu ekipmanların kullanılması büyük önem taşır (NCRP, 2004).

3. Zaman (Maruz Kalma Süresi): Radyasyona maruz kalınan süre ile alınan doz doğru orantılıdır. Bu nedenle, maruziyet süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

Radyasyonla çalışan personelin, işlemleri önceden planlayarak hızlı ve etkili bir şekilde gerçekleştirmesi, gereksiz radyasyon alımını önler. Deneme-yanılma yöntemiyle işlem yapılması, hem zaman kaybına hem de gereksiz doz alımına neden olabilmektedir (WHO, 2016; Elmorabit ve ark., 2024).

2.10. Radyasyondan Korunmada Hastane Yönetiminin Rolü

Uluslararası Radyasyon güvenliğinin sağlanması yalnızca teknik personelin değil, aynı zamanda hastane yönetiminin stratejik sorumluluğundadır. Hastane yönetimi, sağlık çalışanlarının ve hastaların iyonlaştırıcı radyasyondan korunması için yasal düzenlemelere uygun bir radyasyon güvenlik altyapısı oluşturmakla yükümlüdür. Bu çerçevede, radyasyon kullanılan birimlerde radyasyon güvenliği komitesi kurulmalı; radyasyon güvenliği görevlileri (RGG) atanmalı ve ilgili personel düzenli olarak radyasyon güvenliği eğitimine tabi tutulmalıdır. Ayrıca, kişisel dozimetre kullanımı sağlanmalı ve doz takibi etkin biçimde yapılmalıdır. Hastane yönetimi aynı zamanda radyasyonla çalışan birimlerin fiziksel koşullarını iyileştirmeli (kurşun kaplamalar, koruyucu bariyerler vb.), cihazların bakımını periyodik olarak denetlemeli ve radyasyon güvenliğini kurum kültürünün bir parçası haline getirmelidir.

Yönetimsel düzeyde alınacak önlemler, sadece mevzuata uyum sağlamakla kalmaz, aynı zamanda personel moralini yükselterek hata riskini azaltır ve hasta güvenliğini artırır. Dolayısıyla, etkili bir radyasyon güvenliği yönetimi; teknik, idari ve etik sorumlulukların bütüncül bir şekilde ele alınmasını gerektirir (ICRP, 2007; Bárdyová ve ark., 2021).

3. SONUÇ

Radyasyon, tıpta ve sanayide birçok uygulama için vazgeçilmez olsa da, maruziyet yeterince kontrol edilmediğinde ciddi biyolojik riskler oluşturabilmektedir. İyonlaştırıcı radyasyon, özellikle DNA olmak üzere hücresel bileşenlere zarar vererek akut sağlık etkilerine ve kanser gibi uzun vadeli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle, radyasyon koruma ilkeleri gerekçelendirme, optimizasyon (ALARA) ve doz sınırlaması hem çalışanların hem de toplumun güvenliğini sağlamak açısından kritik öneme sahiptir. Kişisel koruyucu ekipmanların etkin kullanımı, dozimetreyle düzenli doz izlenimi, doz sınırlarına uyum ve sürekli eğitim, radyasyon güvenliğinin temel taşlarını oluşturur. Radyasyon maruziyetinin minimize edilmesi amacıyla hastane yönetiminin uygulayabileceği bazı pratik öneriler aşağıda verilmiştir.

- Hastane yönetimi, radyasyon maruziyetini en aza indirmek için çeşitli yöntemler benimsemelidir. Bunun bir yolu, mimari düzeyde X-ışını odalarının çevresine ağır agrega beton gibi malzemeler yerleştirilerek radyasyonu emmek olabilir. Ayrıca, KKD temin edilerek sağlık çalışanlarının korunduğundan emin olunmalı ve bu ekipmanın kullanımı garanti altına alınmalıdır.
- Başka bir önemli yaklaşım, gereksiz radyasyon maruziyeti riskini ortadan kaldırmak ve böylece hem sağlık personelinin hem de hastaların radyasyona maruz kalmalarını minimize etmektir (Dromi ve ark., 2006).
- Her hastane, çalışanlarının radyasyon maruziyetini düzenli olarak değerlendirmeli ve bu konuda onlara periyodik geri bildirimde bulunmalıdır. Ayrıca, belirlenen doz sınırlarının %10'undan daha fazla radyasyon alması beklenen her çalışanın, bir veya daha

fazla dozimetre kullanması gerekmektedir. Aylık dozimetre okuması sonucu, mesleki doz sınırlarını aşan herhangi bir çalışandan, birkaç hafta boyunca ilave prosedürler gerçekleştirmemesi istenmelidir. Uluslararası Radyasyon Koruma Konseyi, bu tür izleme sonuçlarının değerlendirilmesi için bir tıp fiziki uzmanından danışmanlık alınmasını önermektedir (Torresin ve ark., 2019).

- Yeterli bilgi ve eğitim almış personel istihdam ederek, uygun hasta dozları ile kaliteli görüntülerin üretilmesini sağlamak ve bu sayede prosedürlerin tekrar edilme olasılığını azaltmak önemlidir. Ekipman kullanım kılavuzu her zaman erişilebilir olmalı ve cihazlar, kılavuzdaki talimatlara göre kullanılmalıdır.
- Görüntüleme sisteminin performansını göz önünde bulundurarak, radyasyon maruziyetinin optimize edilmesi gerekmektedir. Buradaki amaç, doğru dozun hem çok düşük hem de çok yüksek olmaması, ayrıca görüntüleme kalitesinin etkilenmemesidir (ALARA prensibi).
- Tesisler, radyasyon dozu verilerini toplayıp değerlendirmeli ve bu verileri teşhis referans seviyeleri ve ulaşılabilir dozlarla karşılaştırarak kalite iyileştirme araçları olarak kullanmalıdır. Ayrıca, her tesis radyasyon dozu verilerini ulusal sicile rapor etmelidir.
- Radyasyon güvenliği görevlisi, dozimetre uyumluluğunu titizlikle kontrol etmeli, floroskopi süresini izlemeli ve kaydetmeli, bireysel radyasyon maruziyetini değerlendirmeli ve daha yüksek dozlar alındığında, bu artışların sebeplerini araştırmalıdır (Bartal ve ark., 2014).

KAYNAKÇA

- Akçay, M., Özen, A., Uslu, S., Yıldırım, H., Metcalfe, E. ve Etiz, D. (2017). Radyoterapi Uygulanan Akciğer Kanseri Tanılı Vakalarda Radyasyon Pnömonisi Gelişimini Etkileyen Faktörler. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 39(3), 35–43. doi:10.20515/otd.318366
- Dainiak, N. (2002). Hematologic consequences of exposure to ionizing radiation. *Experimental Hematology*, 30(6), 513–528. doi:10.1016/s0301-472x(02)00802-0
- Bárdyová, Z., Horváthová, M., Pinčáková, K., & Budošová, D. (2021). The importance of public health in radiology and radiation protection. *Journal of Public Health Research*, 10(3), Article 2141. <https://doi.org/10.4081/jphr.2021.2141>
- Bartal, G., Vano, E., Paulo, G., & Miller, D. L. (2014). Management of patient and staff radiation dose in interventional radiology: Current concepts. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 37(2), 289–298. <https://doi.org/10.1007/s00270-013-0685-0>
- Bozbıyık, A., Özdemir, Ç. ve Hancı, İ. H. (2002). Radyasyon yaralanmaları ve korunma yöntemleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 7(11), 274.
- Brenner, D. J., & Hall, E. J. (2007). Computed tomography—An increasing source of radiation exposure. *The New England Journal of Medicine*, 357(22), 2277–2284. <https://doi.org/10.1056/NEJMr072149>
- Büyükvardar, A. (2020). *Radyasyonun biyolojik etkileri* (Bitirme tezi, İstanbul Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Çimen, B. (2018). *İyonlaştırıcı radyasyon ve çevre güvenliği* (Yüksek lisans tezi, Konya Fen Bilimleri Enstitüsü).

- Dönmez, S. (2017). Radyasyon tespiti ve ölçümü. *Nükleer Tıp Seminerleri*, 3, 172–177.
- Dromi, S., Wood, B. J., Oberoi, J., & Neeman, Z. (2006). Heavy metal pad shielding during fluoroscopic interventions. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 17(7), 1201–1206.
<https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000228372.62738.36>
- Elmorabit, N., Marrakchi, A., Chelh, F. Z., Zaizoune, S., Azougagh, M., & Ennibi, O. (2024). Knowledge and practices of interventional radiology staff regarding radiation protection. *Multidisciplinary Reviews*, 8(2), 2025062. <https://doi.org/10.31893/multirev.2025062>
- Alkis, M. E., Bilgin, H. M., Akpolat, V., Dasdag, S., Yegin, K., Yavas, M. C., & Akdag, M. Z. (2019a). Effect of 900-, 1800-, and 2100-MHz radiofrequency radiation on DNA and oxidative stress in brain. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 38(1), 32–47.
doi:10.1080/15368378.2019.1567526
- Alkis, Mehmet E., Akdag, M. Z., & Dasdag, S. (2021). Effects of low-intensity microwave radiation on oxidant-antioxidant parameters and DNA damage in the liver of rats. *Bioelectromagnetics*, 42(1), 76–85.
doi:10.1002/bem.22315
- Alkis, Mehmet Esref, Akdag, M. Z., Dasdag, S., Yegin, K., & Akpolat, V. (2019b). Single-strand DNA breaks and oxidative changes in rat testes exposed to radiofrequency radiation emitted from cellular phones. *Biotechnology, Biotechnological Equipment*, 33(1), 1733–1740.
doi:10.1080/13102818.2019.1696702
- Bute, B., & Alkis, M. E. (2022). Anticancer activity of methotrexate in electrochemotherapy and

- electrochemotherapy plus ionizing radiation treatments in human breast cancer cells. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, 40(1), 28. doi:10.1007/s12032-022-01891-w
- Gökharman, F. D., Aydın, S. ve Koşar, P. N. (2016). Radyasyon güvenliğinde mesleki olarak bilmemiz gerekenler. *DÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(2), 35–39.
- Gökoğlu, E., Ekinci, M., Özgenç, E., İlem Özdemir, D. ve Aşıkoğlu, M. (2020). Radyasyon ve insan sağlığı üzerindeki etkileri. *Anatolian Clinic*, 25(3), 289–294.
- Gürsu, S., Gürsu, T., Çamurcu, Y., Yıldırım, T., Gürsu, A. ve Şahin, V. (2013). Pediatrik pelvis röntgenlerinde gonad koruyucu kullanımının etkinliği. *Joint Diseases and Related Surgery*, 24(2), 87–90.
- Hamd, Z. Y., et al. (2025). Assessing occupational radiation exposure trends and safety interventions for healthcare professionals at a university hospital in Saudi Arabia. *Radiation Physics and Chemistry*, 112817. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2025.112817>
- Harrison, J. D., et al. (2021). The use of dose quantities in radiological protection: ICRP publication 147. *Journal of Radiological Protection*, 41(2), 410–422. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/abe548>
- IAEA. (2018). *Radiation protection and safety of radiation sources: International basic safety standards*. International Atomic Energy Agency.
- ICRP. (2007). *The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection* (ICRP Publication 103). *Annals of the ICRP*, 37(2–4). <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2007.10.003>

- Katsumura, Y., & Kudo, H. (2018). Radiation: Types and sources. In *An advanced course in nuclear engineering* (pp. 1–6). Springer Singapore.
- Mavragani, I. V., et al. (2017). Complex DNA damage: A route to radiation-induced genomic instability and carcinogenesis. *Cancers*, 9(7), 91. <https://doi.org/10.3390/cancers9070091>
- Mavragani, I. V., Nikitaki, Z., Souli, M. P., Aziz, A., Nowsheen, S., Aziz, K., ... Georgakilas, A. G. (2017). Complex DNA damage: A route to radiation-induced genomic instability and carcinogenesis. *Cancers*, 9(7), 91. doi:10.3390/cancers9070091
- NCRP. (2004). *Radiation protection in medicine* (Report No. 147). National Council on Radiation Protection and Measurements.
- Obrador, E., & Montoro, A. (2023). Ionizing radiation, antioxidant response and oxidative damage: Radiomodulators. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 12(6), 1219. doi:10.3390/antiox12061219
- Poyrazoğlu, Ş., Baş, B., Darendeliler, E. ve Darendeliler, F. (2009). Çocukluk çağı kanser tedavisinin endokrin geç yan etkileri. *Türk Onkoloji Dergisi*, 25(1), 37–46.
- Soysal, T. (2011). Hematolog gözü ile “radyasyona maruz kalma”. XXXVII. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Kitabı, 58–65.
- Srinivasan, D., et al. (2014). Radiation safety and spine surgery: Systematic review of exposure limits and methods to minimize radiation exposure. *World Neurosurgery*, 82(6), 1337–1343. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.07.041>

- Syaza, S. K. F., et al. (2017). Non-ionizing radiation as threat in daily life. *Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 9, 308–316.
- Tabakçioğlu, K. (2013). *Mirisetin'in insan lenfosit DNA'sı üzerindeki radyoprotektif etkisinin incelenmesi* (Doktora tezi, Edirne Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Torresin, A., et al. (2019). Practical recommendations for the application of DE 59/2013. *La Radiologia Medica*, 124(8), 721–727. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01031-x>
- Uğurlu, B. (2018). *Sol meme kanserlerinde cilt ve çok yapraklı kolimatör arasındaki mesafenin değiştirilmesiyle elde edilen volumetrik ayarlı ark terapi planlarının karşılaştırılması* (Yüksek lisans tezi, İstanbul Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- UNSCEAR. (2000). *Sources, effects and risks of ionizing radiation*. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation.
- Whitby, M., & Martin, C. J. (2005). A study of the distribution of dose across the hands of interventional radiologists and cardiologists. *The British Journal of Radiology*, 78(927), 219–229. <https://doi.org/10.1259/bjr/12209589>
- WHO. (2016). *Ionizing radiation, health effects and protective measures*. World Health Organization.

TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİ İLE AKCİĞER KANSERİNİN RAMAN SPEKTROSKOPİSİ KULLANILARAK TANISAL İNCELENMESİ

Çisem ALTUNAYAR ÜNSALAN¹

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, kanserle ilişkili ölümlerin yaklaşık %21'ine katkıda bulunmakta ve küresel çapta ölüm oranlarında lider konumda olup, erkeklerde ve kadınlarda diğer kanserler arasında yaygınlık açısından ikinci sırada yer almaktadır (Baskar vd., 2026). Amerikan Kanser Derneği'ne göre, akciğer kanserinin en yaygın türü, akciğer kanserlerinin %85'ini oluşturan küçük hücreli olmayan akciğer kanseridir. Küçük hücreli akciğer kanseri ise, vakaların yaklaşık %15'ini oluşturan başka bir akciğer kanseri türüdür (Xiao vd., 2012). Sigara içmek, tüm akciğer kanserlerinin %90'ından sorumlu olan akciğer kanserine açık ara en büyük katkıda bulunan etkidir (Zhang vd., 2012). Ancak daha az yaygın olan diğer risk faktörleri arasında asbest, radon, pasif içicilik, alkol, arsenik, krom, nikel ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar bulunur (Skallevold vd., 2021).

Akciğer kanserinin tespiti için kullanılan yaygın yaklaşımlar arasında doku biyopsileri ve çeşitli görüntüleme teknikleri yer almaktadır. Ancak bu yaklaşımların, maliyetler, hastaların kapsamlı hazırlanması, radyasyona maruz kalma, yaralanma riskleri, yanlış sonuçlar ve invazivlik gibi sınırlamaları bulunmaktadır. Bu nedenle, akciğer kanserinin taraması ve erken teşhisi amacıyla invaziv olmayan biyolojik belirteçler bulmak çok

¹ Doç. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Biyofizik ABD, cisemaltunayar@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6479-4223.

önemlidir (Baskar vd., 2026). Mevcut tarama yöntemleri bulunmasına karşın, akciğer kanserinin erken teşhisi hala zordur ve diğer tüm kanser türlerinin ölüm oranını aşan bir ölüm oranına katkıda bulunmaktadır (Baskar vd., 2026).

Akciğer kanserinin erken teşhisi için ayırt edici biyobelirteçlerden yararlanmak üzere yeni kaynaklara acil ihtiyaç duyulmaktadır. Bu biyobelirteçlerin önemli translayon potansiyelleri taşınması beklenmektedir (Zhang vd., 2012). Kan biyobelirteçlerinin yanı sıra, tükürük biyobelirteçleri de çeşitli onkolojik hastalıkların teşhisi ve prognozu için giderek daha popüler hale gelmektedir (Chiappin vd., 2007; Punyadeera ve Slowey, 2019; Roblegg vd., 2019; Bel'skaya, 2019; Bel'skaya ve Kosenok, 2020a). Bununla birlikte, literatürde akciğer kanserinde tükürük bileşiminin incelenmesine ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır (Zhang vd., 2012; Kisluk vd., 2014; Sun vd., 2017; Bel'skaya vd., 2016).

Moleküler yapıların titreşim ve dönme bilgisiyle ilişkili saçılma spektrumuna dayalı olarak biyolojik veya kimyasal maddeleri analiz eden Raman spektroskopisi, birçok klinik alanda analitik bir araç olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Rutin tanı yöntemleriyle karşılaştırıldığında, Raman spektroskopisi minimum örnek hazırlama, tahribatsızlık ve invazivlik ile etkili bir tanı aracıdır. Yüksek duyarlılık ve özgüllük, makromoleküllerin tespiti ve fizyolojik ölçümlerde uyumluluk açısından avantajlara sahiptir (Chen vd., 2021).

Raman spektroskopisinin moleküler düzeyde yüksek duyarlılığa sahip analitik gücü ile tükürüğün non-invaziv bir biyolojik örnek olarak potansiyeli bir araya geldiğinde, akciğer kanserinin erken tanısı ve tedavi sürecinin izlenmesinde umut verici bir yaklaşım ortaya çıkmaktadır. Bu bölümde, akciğer kanseri, tükürük ve Raman spektroskopisi ile ilgili temel bilgiler aktarıldıktan sonra, tükürük temelli Raman spektroskopisi üzerine yapılmış çalışmalar özetlenecek, elde edilen bulgular

değerlendirilecek ve klinik uygulamalara yönelik çıkarımlar tartışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

Kanser, 2020 yılında yaklaşık 10 milyon ölüme neden olarak dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Tüm kanser türleri arasında akciğer kanseri, dünya genelinde bildirilen 2,21 milyon yeni vaka ve 1,8 milyon ölümle ikinci en yaygın kanser türüdür. Genel olarak 5 yıllık sağ kalım oranı %20 gibi düşük bir seviyede kalmaktadır ve bu durum çoğunlukla tanı anında ileri evre olmasından kaynaklanmaktadır, çünkü erken akciğer kanseri çoğu vakada asemptomatiktir (Saman vd., 2022).

Akciğer kanserinin teşhisinde kullanılan başlıca yöntemler tıbbi görüntüleme, tümör belirteçlerinin tespiti, minimal invaziv girişimsel inceleme ve balgam sitolojisi incelemesidir. Ancak, bu yöntemlerin düşük duyarlılık, zaman alıcı, invaziv ve diğer yönlerden kaynaklanan sınırlamaları vardır. Bu nedenle, akciğer kanserinin erken teşhisi için basit ve hızlı bir yöntemin araştırılması, akciğer kanseri hastalarının sağkalımını iyileştirmenin anahtarı haline gelmektedir (Liu vd., 2014).

Akciğer kanserinin erken teşhisindeki zorluklardan biri, erken evrelerde ortaya çıkan semptomların genellikle diğer solunum yolu hastalıklarının (örneğin akciğer enfeksiyonu, alerjik pnömonit ve plörit) semptomlarına benzemesi ve bu durumun doğru bir ayırıcı tanıyı zorlaştırmasıdır. Bu solunum yolu hastalıkları arasında, proteinlerin çoğu örtüşür ve bunların belirlenmesi, yaygın ve etkili klinik kullanım için uygun olmayan, zaman alıcı ve pahalı özel muayeneler gerektirmektedir. Bu nedenle, iyi huylu solunum yolu hastalıkları ile akciğer kanseri arasında ayırım yapabilecek bir belirteç oluşturmak çok önemlidir (Kajiwara vd., 2023).

Akciğer kanseri biyobelirteçlerinin geliştirilmesinde, alt solunum yolu (örneğin, bronkoalveolar lavaj (BAL ve akciğer tümör dokuları)) ve üst solunum yolu (tükürük ve bukkal örnekler) olmak üzere iki ana örnek türü kullanılır. BAL ve akciğer tümör dokuları bronkoskopi veya cerrahi yoluyla invaziv olarak toplanır ve bu nedenle invaziv olmayan biyobelirteçlerin geliştirilmesi için uygun değildir. Tükürük ve bukkal örnekler daha az invaziv olarak elde edilir (Leng vd., 2021).

Akciğer kanseri, akciğer dokusunun epitel hücrelerinden gelişen kötü huylu bir neoplazm olup (Bel'skaya vd., 2020b), 50'den fazla histomorfolojik alt tipten oluşur. Ancak çoğunlukla iki ana gruba ayrılır: küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, teşhis edilen tüm vakaların yaklaşık %85'ini oluşturan en yaygın akciğer kanseri türüdür ve 3 ana histolojik alt tipe ayrılır: tüm akciğer kanseri vakalarının %38,5'ini oluşturan adenokarsinom; %20'sini oluşturan skuamöz hücreli karsinom ve %3'ünü oluşturan büyük hücreli karsinom (Baskar vd., 2026). Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarında sağ kalım için kötü prognoz faktörleri arasında ilk tanı anında ileri hastalık evresi, düşük performans durumu ve istenmeyen kilo kaybı öyküsü yer almaktadır (Kajiwara vd., 2024).

Küçük hücreli akciğer kanseri ise kemoterapi ve radyoterapiye iyi yanıt verse de tanı anında genellikle yaygın olarak yayılmıştır ve bu da tedaviyi zorlaştırır. Buna karşılık, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri antitümöral ilaçlara karşı güçlü bir primer direnç gösterir. Hastalığın tanı anındaki yaygınlığına ve buna bağlı tedavi seçeneğine göre, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastaları üç gruba ayrılabilir: Hastaların yaklaşık %30'u erken evrede teşhis edilir ve cerrahi olarak çıkarılabilir tümörlere sahiptir. Hastaların yaklaşık %20'si lokal ve/veya bölgesel olarak ilerlemiş tümörlere sahiptir ve bu tümörlerin tedavisinin temeli kemoterapi ve radyoterapinin bir kombinasyonudur. Son olarak, hastaların yaklaşık yarısında uzak

metastaz görülür. Bu durumda, kemoterapi veya radyoterapi çoğunlukla semptomların hafifletilmesi için kullanılır. Bu nedenle akciğer kanseri, biyolojik özellikleri ve klinik yönetimi açısından heterojen bir hastalık olarak kabul edilebilir (Indovina vd., 2013).

2.2. Tükürük

İnsan tükürüğü, parotis, submandibular, dil altı ve ağız mukozasının altındaki diğer küçük bezler de dahil olmak üzere birçok tükürük bezinin salgılarının bir karışımını ve dişeti boşluğu sıvısını içeren berrak, hafif asidik ($\text{pH} = 6,0\text{-}7,0$) bir biyolojik sıvıdır (Spielmann ve Wong, 2011). İnsan tükürüğü, birçok sistemik hastalığın (örneğin kanser, bulaşıcı veya kardiyovasküler bozukluklar) erken teşhis ve takibinde (Nunes vd., 2015), farmakokinetik çalışmalarda ve terapötik ilaç takibinde kullanılabilir (Kaufman ve Lamster, 2002; Rees, 1998). Tükürüğün tanı materyali olarak kullanılması mümkündür, çünkü bir dizi önemli inorganik ve organik madde (örneğin proteinler, karbohidratlar ve lipitler) ile ilaçlar ve bunların metabolitleri tükürüğe salgılanır (Chojnowska vd., 2018).

Tükürük, vücutta çeşitli görevleri yöneten çok yönlü bir sıvıdır (Roblegg vd., 2019). Tükürüğün tanı aracı olarak avantajları ortaya çıktığından beri, hastalık ve genel sağlık gözetimi için tükürüğün kullanımı sağlık araştırmaları ve tanıtımında oldukça talep edilen bir hedef haline gelmiştir. Ancak, tükürüğün tıbbi uygulamalardaki tüm gücü ve potansiyeli, tükürüğün sağlık ve hastalık durumlarının spektrumunu yansıttığı ve seruma göre belirgin avantajlar sunduğu yakın zamanda fark edilmiştir. Kan gibi, tükürük de çeşitli enzimler, hormonlar, antikorlar, antimikrobiyal bileşenler ve büyüme faktörleri içeren karmaşık bir sıvıdır. Bunların çoğu, hücreler arası boşluklardan transselüler (pasif hücre içi difüzyon ve aktif taşıma) veya paraselüler (hücre dışı ultrafiltrasyon) yollarla geçerek kandan tükürüğe girer. Bu nedenle, kanda bulunan çoğu bileşik tükürükte

de bulunur. Bu nedenle tükürük, duygusal, hormonal, beslenme ve metabolik değişimler de dahil olmak üzere vücudun fizyolojik durumunu yansıtmada serumda işlevsel olarak eşdeğerdir (Lee ve Wong, 2009).

Tükürüğün en büyük bileşeni su olup, bileşiminin %99'unu oluşturur. Katı bileşenler, organik ve inorganik moleküller, sulu bileşende çözünmüş halde bulunur ve kişiden kişiye büyük ölçüde değişir. Hatta aynı kişide gün içinde birkaç kez bile değişebilir. İnorganik kısım, en önemlileri Na^+ , K^+ , Cl , Ca^{2+} , HCO_3 , Mg^{2+} ve NH_3 olan zayıf ve güçlü iyonlardan oluşur. Organik kısım ise vücut salgı ürünleri (üre, ürik asit ve kreatinin), çürüme ürünleri (putresin, kadaverin, kolesterol ve yağ asitleri gibi lipidler) ve 400'den fazla protein türü içerir. En önemli proteinler glandüler kökenli (amilaz, histatinler, sistatinler, laktoferrinler, lizozimler, musinler ve prolin açısından zengin proteinler (PRP'ler)) veya plazma kaynaklıdır (albümin, salgılayıcı immünoglobulin A (sIgA), transferin) (Lima vd., 2010).

Tükürük, kolay, invaziv olmayan ve pratik örnek toplama özelliğiyle çocuklarda ve yetişkinlerde biyokimyasal ve toksikolojik tanıyı önemli ölçüde kolaylaştırmaktadır. Tükürük, özellikle kan pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda kana mükemmel bir alternatif oluşturur. Tükürük, pıhtılaşmadığı ve oda sıcaklığında 24 saat ve 4 °C'de bir hafta boyunca tanı amaçlı olarak stabil kaldığı için oldukça kullanışlı bir biyolojik tanı sıvısıdır (Chojnowska vd., 2018).

Tanısal olarak, son yıllarda elde edilen bir dizi bulgu, tükürüğün biyobelirteç kaynağı olarak kullanılmasına olan ilgiyi arttırmıştır (Gao vd., 2009). Akciğer kanseri gibi sistemik hastalıklar, tükürük bezlerini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilmekte ve üretilen tükürük miktarını ve bileşimini değiştirebilmektedir (Kaufman ve Lamster, 2002; Hu vd., 2007; Vitorino vd., 2004). Yapılan bir çalışma, tükürük

biyobelirteçlerinin bir fare akciğer kanseri modelinde önemli ve tutarlı bir şekilde değiştiğini göstermiştir. Bu da tükürük bezlerinin uzak tümörlerden salınan araçlar tarafından düzenlenebileceğini düşündürmektedir (Gao vd., 2009; Xiao vd., 2012).

2.3. Raman Spektroskopisi

Raman spektroskopisi kısaca, incelenen numune üzerine gönderilen belirli bir dalga boyundaki monokromatik lazer ışınının bu numune üzerinden farklı dalga boylarında saçılması temeline dayanır. Raman saçılması, ışığın, numuneyi oluşturan moleküllerin titreşimleriyle anlık elastik olmayan etkileşime girmesine dayanır. Bu etkileşimde, bağın kutuplanabilirlik (polarizabilite) özelliğinde, moleküler eksene göre oluşacak en küçük değişiklik, Raman kayması olarak bilinen, ışığın saçılan frekansında bir değişikliğe neden olur. Farklı moleküller, analiz edilecek farklı bağlar ve dolayısıyla Raman pik değerleri ve şiddetlerinde farklılıklar gösterir. Bu nedenle, Raman spektrumları genellikle “moleküler parmak izi” olarak da adlandırılır (Hardy vd., 2022).

Raman spektroskopisi, kaynak olarak, görünür bölgede dalga boyuna sahip bir lazer kullanarak bu lazerin numune üzerine gönderildiğinde neden olduğu elastik olmayan saçılma etkisini ölçerek numunenin titreşim modlarını analiz eden bir yöntemdir. Ancak Raman saçılması nadir görülen bir olay olduğundan, sinyal şiddeti çok düşüktür ve ayırt edilmesi zordur. Bu sorunun üstesinden gelmek için, bir yüzey işlemiyle (örneğin, daha iyi analiz için Raman sinyallerini güçlendirmek üzere altın nanopartikülleri uygulayarak) elektrik alanını arttıran yüzey geliştirilmiş Raman spektroskopisi (SERS) geliştirilmiştir. SERS, moleküllerin titreşim modlarını yüksek hassasiyetle gösterebilir (Park vd., 2017).

Raman spektroskopisi, çeşitli kanser türlerinin tıbbi teşhisinin odak noktalarından biri haline gelen biyolojik

moleküllerin yapısındaki ince değişiklikleri yansıtan test örneklerinin moleküler titreşim bilgilerini sağlayabilmektedir. SERS tekniği, tespit hassasiyetini arttırmak için substrat olarak özel işlenmiş nano çipler kullanır. Çalışmalarda, SERS tekniğinin trilyonda bir partikül (ppt) ölçebilecek hassasiyette olduğu gösterilmiştir. SERS, normal Raman spektroskopisine göre on binlerce kat daha fazla kazanç katsayısına sahiptir ve yüksek hassasiyet, düşük girişim, hızlı ve kolay test gibi avantajlara sahiptir. SERS tespit teknolojisi, tükürük örneklerinde invaziv olmayan ve hızlı testler gerçekleştirebilmektedir (Liu vd., 2014).

3. SONUÇ

Bu bölümde, tükürük örneklerinin Raman spektroskopisi ile incelenmesine yönelik literatürdeki çalışmalar ele alınacak ve elde edilen verilerin akciğer kanserinin tanısındaki rolü değerlendirilecektir. Özellikle, spektral bantlardaki değişimlerin hastalık varlığına işaret eden biyobelirteçler olarak nasıl kullanılabileceği tartışılacaktır.

Wang ve ark. (2010), 19 akciğer kanseri hastasından ve 45 normal bireyden alınan tükürük örneklerini yüzey geliştirilmiş Raman spektroskopisi (SERS) ile analiz etmiştir. İncelenen Raman spektrumları göz önüne alındığında, normal insanlarda gözlenen 1244 cm^{-1} 'deki pik, akciğer kanseri hastalarında 1233 cm^{-1} 'de (yaklaşık 11 cm^{-1} daha düşük) görülmüş olup, bu bandın karsinogenez sürecinin neden olduğu nükleik asit içeriği değişikliklerine ait olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, normal insanlarda 758 cm^{-1} 'de görülen diğer bir pik ise, akciğer kanseri hastalarında 751 cm^{-1} 'de (7 cm^{-1} düşük bir değer) meydana gelmiştir. Bu çalışma sonucunda, akciğer kanseri hastalarının erken teşhisi için yeni bir yöntemin uygulanabilirliğini ve etkinliğini göstermek amacıyla, SERS tespit teknolojisinin tükürük örnekleri üzerinde invaziv olmayan ve hızlı bir test olarak gerçekleştirebilmesi önemli bir avantaj sağlamıştır (Wang vd., 2010).

Li ve ark. (2011), 12 akciğer kanseri hastası ve 10 sağlıklı gönüllü kişiden tükürük örnekleri toplamış ve bu örnekleri yüzey geliştirilmiş Raman spektroskopisi (SERS) ile incelemiştir. Akciğer kanseri hastalarına ait grup ile kontrol grubu arasında incelemeler yapıldığında, tükürük örneklerinin SERS analizlerinde farkın tespit edemeyecek kadar az olduğu görülmüştür. Her iki grup için elde edilen spektrumlar göz önüne alındığında, 791, 906, 1007, 1364 ve 1720 cm^{-1} 'de gözlenen piklerin proteinlerin, nükleik asitlerin ve karbamid ve lipit gibi küçük moleküllerin temel yapısına karşılık geldiği tespit edilmiştir. Ayrıca, gözlenen piklerin şiddetlerinin çoğunda kontrol grubunun akciğer kanseri grubuna göre daha yüksek (791, 1007, 1364 ve 1720 cm^{-1}) olduğu, ancak 906 cm^{-1} 'de gözlenen pikte durumun tam tersi olduğu saptanmıştır. Bu durumun bileşenlerin içeriklerindeki dalgalanmalardan kaynaklanabileceği şeklinde düşünülmüştür. Bu incelenen çalışma, tükürük örneklerinin SERS analiz ile akciğer kanseri teşhisi için bir araç olarak kullanılma olasılığı göstermiştir (Li vd., 2011).

Li ve ark. (2012), 21 akciğer kanseri hastası ve 20 normal bireyin tükürük örneklerini yüzey geliştirilmiş Raman spektroskopisi ile incelemiştir. 523, 622, 696, 735, 789, 822, 884, 909, 925, 1009, 1077, 1280, 1369, 1393 ve 1721 cm^{-1} dalga sayılarında 15 ana pik tespit edilmiştir. Her iki grup arasında 822, 884, 909, 925, 1009, 1077, 1369, 1393 ve 1721 cm^{-1} 'lik 9 dalga sayısında bazı farklılıklar görülmüştür. 822, 884, 925, 1009, 1280, 1369 ve 1393 cm^{-1} 'de, pik şiddetleri kontrol grubunda akciğer kanseri grubuna göre daha yüksek; 909, 1077 ve 1721 cm^{-1} 'deki bantlar ise akciğer kanseri hastalarının tükürük örneklerinde daha şiddetli olarak belirlenmiştir. Raman piklerinin amino asitlere ve nükleik asit bazlarına karşılık geldiğini, pik şiddetlerindeki azalmaların tükürükte bu maddelerin buna bağlı olarak azaldığını ve sonuç olarak bu çalışma Raman spektroskopisinin tükürüğün akciğer kanserini öngörme yeteneğini göstermiştir (Li vd., 2012).

Wang ve ark. (2012), akciğer kanseri hastalarının tükürük örneklerini normal adayların tükürük örneklerinden ayırt etmek için Yüzeyce Geliştirilmiş Raman Spektroskopisini (SERS) kullanmıştır. Tükürük örnekleri, akciğerlerinde bilinen veya şüphelenilen maligniteleri olan 39 hastadan (18 normal, 7 skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve 14 adenokarsinom) elde edilmiştir. Normal ve kötü huylu SCC tükürüğünün normalize edilmiş ortalama Raman spektrumları incelendiğinde, spektral farklılıkların mevcut olduğu görülmüştür. 729, 853, 923, 999, 1175, 1247, 1265, 1376, 1450 ve 1602 cm^{-1} 'deki esas Raman pikleri hem normal hem de tümör tükürüğünde gözlemlenmiştir. En güçlü sinyaller ise 853, 999, 1450 ve 1602 cm^{-1} 'de görülmüştür. 853, 923, 1247 ve 1602 cm^{-1} 'deki Raman piklerinin, normal tükürük için tümör tükürüğüne göre daha yüksek, 650, 999 ve 1450-1500 cm^{-1} 'deki Raman bantları ise tümör tükürüğünde daha şiddetlidir. Normal ve malign adenokarsinom tükürüğünün normalize edilmiş ortalama Raman spektrumları incelendiğinde, 729, 853, 999, 1173, 1376, 1450 ve 1602 cm^{-1} 'deki birincil Raman pikleri hem normal hem de tümör tükürüğünde gözlemlenebilirken, en güçlü sinyaller 853, 999, 1450 ve 1602 cm^{-1} 'de meydana gelmiştir. 853, 923, 999, 1247 ve 1602 cm^{-1} 'deki Raman pik şiddetleri, normal tükürük için tümör tükürüğüne göre daha yüksek, 729 ve 1450-1480 cm^{-1} 'deki Raman bantları ise tümör tükürüğünde daha şiddetlidir. Sonuç olarak, tükürüğün Raman spektrumları, normal ve malign tümörler arasında önemli ölçüde farklılık göstermiştir. Bu fark, normal adaylara kıyasla nükleik asit, triptofan ve fenilalanin için daha yüksek yüzdeli sinyallere ve fosfolipitler, prolin ve valin için daha düşük yüzdeli sinyallere karşılık gelmektedir (Wang vd., 2012).

Liu ve ark. (2014), 59 akciğer kanseri hastası ve 18 sağlıklı bireyin tükürük örneklerini yüzey geliştirilmiş Raman spektroskopisi (SERS) ile incelemiş ve 400 ile 1800 cm^{-1}

arasındaki spektral bölgede değişiklikler tespit etmiştir. Akciğer kanseri hastalarının tükürük örneklerinin 635, 853, 923, 999, 1034, 1130, 1247, 1382, 1527, 1559 ve 1603 cm^{-1} 'deki pikleri normal bireylere göre daha zayıf olup, normal tükürüğün spektral şiddeti akciğer kanseri hastalarına göre daha yüksek, ancak 422, 548, 579, 717 ve 1450 cm^{-1} piklerinde ise bunun tersi durumdadır. Akciğer kanseri hastaları ve 422, 923 ve 1450 cm^{-1} 'deki normal tükürük spektrumları, D-glikoz, döteryumlanmış glikoz, D-glukuronik asit, D-mannoz glikoz ve D-glikoz, D-mannoz, dötere edilmiş glikoza aittir. Her iki durumda da bu 3 pikte anlamlı bir değişiklik görülmediğinden hem kanser hastalarının hem de normal kişilerin aynı karbohidrat moleküllerini içerdiği sonucuna varılmıştır. Buna karşın protein moleküllerindeki değişimler incelendiğinde, akciğer kanseri hastalarında normal bireyler ile karşılaştırıldığında tükürük örneklerinin spektral şiddetlerinde büyük değişiklikler görülmüştür. Protein moleküllerinin gerilme titreşimleri ve C-H düzlemsel titreşim deformasyon moduna karşılık gelen 1034 ve 1247 cm^{-1} 'deki spektral çizgiler, protein moleküllerinin üç boyutlu yapısındaki değişiklikleri göstermiştir. 548, 853, 999, 1559 ve 1603 cm^{-1} 'deki spektral bantlar, protein moleküllerinin kalıntılarında değişiklikler göstererek, triptofan, tirozin ve fenilalanine karşılık gelmektedir. Protein C-S bükülmesini gösteren üst üste binen faktörler, protein moleküllerinin düzensiz yapılarını göstermektedir. Nükleik asit bileşimindeki değişimler göz önüne alındığında ise, akciğer kanseri hastalarının tükürük örneklerine ait 579 ve 717 cm^{-1} pik şiddetleri normal bireylerinkinden daha düşük iken 1383 ve 1527 cm^{-1} pik şiddetlerinde normal insanlarınkinden belirgin bir şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu piklerin sitozin, guanin ve adenin spektral çizgilerine ait olduğu ve bu nedenle akciğer kanseri hastalarının tükürüğünde nükleik asit moleküllerinin tiplerinin ve içeriklerinin değiştiği görülmüştür (Liu vd., 2014).

Qian ve ark. (2018), 61 akciğer kanseri hastasından ve 66 sağlıklı kontrolden alınan tükürük örneklerini yüzey geliştirilmiş Raman spektroskopisi (SERS) ile incelenmiştir. Elde edilen toplam 127 Raman spektrumu detaylı şekilde analiz edilmiş ve spektrumların ortalamaları alınarak akciğer kanseri hastaları ve sağlıklı kontroller arasındaki farklar karşılaştırılmıştır. 400 ile 1800 cm^{-1} aralığındaki spektral bölge göz önüne alındığında, 1000 ve 1600 cm^{-1} 'deki dalga sayısı değerlerinde bir kaymanın meydana geldiği görülmüştür. Kontrol grubuna ait tükürük örneklerinin spektral şiddeti, 528, 636, 676, 854, 1000, 1046, 1263 ve 1604 cm^{-1} dalga sayısı değerlerinde akciğer kanseri hastalarına göre daha yüksek değerlerde olduğu bulunmuştur. Buna karşın, 423 ve 727 cm^{-1} dalga sayısı değerlerinde ise gözlenen değerler, akciğer kanseri hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek değerlerde tespit edilmiştir. Sonuç olarak spektrumlardaki pik şiddetleri akciğer kanseri hastalarında kontrollere göre daha zayıf olarak saptanmıştır (Qian vd., 2018).

Literatürde yer alan bu çalışmalar, tükürük örneklerinin Raman spektroskopisi ile analiz edilmesinin akciğer kanserinin tespitinde önemli bir potansiyel sunduğunu göstermektedir. Farklı araştırma grupları, tükürükte bulunan protein, nükleik asit ve lipid gibi biyomoleküllere ait spektral bantların, kanserli bireyler ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılıklar ortaya koyduğunu bildirmiştir. Bu bulgular, Raman spektroskopisinin non-invaziv, hızlı ve tekrarlanabilir bir yöntem olarak klinik kullanıma entegre edilebildiğini ve erken tanı, hasta takibi ve tedaviye yanıtın izlenmesinde güçlü bir aday olduğunu ortaya koymaktadır.

KAYNAKÇA

- Baskar, R., Saravanan, S., Devendiran, V., Palaniyandi, T., Palaniappan, N.A., Wahab, M.R.A., Surendran, H., Rab, S.O., Saeed, M. (2026) Non-invasive biomarkers in lung cancer, *Clinica Chimica Acta*, 578, 120552.
- Bel'skaya, L.V., Kosenok, V.K., Massard, G. (2016) Endogenous intoxication and saliva lipid peroxidation in patients with lung cancer, *Diagnostics*, 6(4), 39.
- Bel'skaya, L.V. (2019) Possible applications of saliva for the diagnosis of cancer, *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 64(6), 333–336.
- Bel'skaya, L.V., Kosenok, V.K. (2020a) New field of application of saliva tests for prognostic purpose: focus on lung cancer, *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, 3(3), e00133.
- Bel'skaya, L.V., Sarf, E.A., Kosenok, V.K., Gundyrev, I.A. (2020b) Biochemical markers of saliva in lung cancer: Diagnostic and prognostic perspectives, *Diagnostics*, 10, 186.
- Chen, C., Hao, J., Hao, X., Xu, W., Xiao, C., Zhang, J., Pu, Q., Liu, L. (2021) The accuracy of Raman spectroscopy in the diagnosis of lung cancer: a systematic review and meta-analysis, *Trransl Cancer Res*, 10(8), 3680–3693.
- Chiappin, S., Antonelli, G., Gatti, R., De Palo, E.F. (2007) Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation, *Clinica Chimica Acta*, 383, 30–40.
- Chojnowska, S., Baran, T., Wilińska, I., Sienicka, P. (2018) Human saliva as a diagnostic material, *Advances in Medical Sciences*, 63, 185–191.

- Gao, K., Zhou, H., Zhang, L., Lee, J.W., Zhou, Q., Lu, S., Wolinsky, L.E., Farrell, J., Eibl, G., Wong, D.T. (2009) Systemic disease-induced salivary biomarker profiles in mouse models of melanoma and non-small cell lung cancer, *PLoS ONE*, 4(6), e5875.
- Hardy, M., Kelleher, L., Gomes, P.C., Buchan, E., Chu, H.O.M., Oppenheimer, P.G. (2022) Methods in Raman spectroscopy for saliva studies – a review, *Applied Spectroscopy Reviews*, 57(3), 177–233.
- Hu, S., Loo, J. A., Wong, D. T. (2007) Human saliva proteome analysis and disease biomarker discovery, *Expert Rev. Proteomics*, 4, 531–538.
- Indovina, P., Marcelli, E., Pentimalli, F., Tanganelli, P., Tarro, G., Giordano, A. (2013) Mass spectrometry-based proteomics: the road to lung cancer biomarker discovery, *Mass Spectrometry Reviews*, 32, 129–142.
- Kajiwara, N., Kakihana, M., Maeda, J., Kaneko, M., Ota, S., Enomoto, A., Ikeda, N., Sugimoto, M. (2023) Salivary metabolomic biomarkers for non-invasive lung cancer detection, *Cancer Science*, 115, 1695–1705.
- Kaufman, E., Lamster, I.B (2002) The diagnostic applications of saliva- a review, *Crit Rev Oral Biol Med*, 13, 197–212.
- Kisluk, J., Ciborowski, M., Niemira, M., Kretowski, A., Niklinski, J. (2014) Proteomics biomarkers for non-small cell lung cancer, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 101, 40–49.
- Lee, Y.H., Wong, D.T. (2009) Saliva: An emerging biofluid for early detection of diseases, *Am J Dent.*, 22(4), 241–248.
- Leng, Q., Holden, V.K., Deepak, J., Todd, N.W., Jiang, F. (2021) Microbiota biomarkers for lung cancer, *Diagnostics*, 11, 407.

- Li, X., Yang, T., Wang, R., Wen, W. (2011) Surface enhanced Raman spectrum of saliva for detection of lung cancer, IEEE International Symposium on Information (IT) in Medicine and Education, ITME, 1–3.
- Li, X., Yang, T., Lin, J. (2012) Spectral analysis of human saliva for detection of lung cancer using surface-enhanced Raman spectroscopy, *Journal of Biomedical Optics*, 17(3), 037003.
- Lima, D.P., Diniz, D.G., Moimaz, S.A.S., Sumida, D.H., Okamoto, A.C. (2010) Saliva: reflection of the body, *International Journal of Infectious Diseases*, 14, e184–e188.
- Liu, W., Man, Z., Hua, L., Chen, A., Wang, Y., Qian, K., Zhang, Y. (2014) Data mining methods of lung cancer diagnosis by saliva tests using surface enhanced Raman spectroscopy, 7th International Conference on BioMedical Engineering and Informatics (BMEI 2014), 1–5.
- Nunes, L.A., Mussavira, S., Bindhu, O.S. (2015) Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review, *Biochem Med*, 25 (2), 177–192.
- Park, J., Hwang, M., Choi, B.H., Jeong, H., Jung, J.H., Kim, H.K., Hong, S., Park, J.H., C.Y. (2017) Exosome classification by pattern analysis of surface-enhanced Raman spectroscopy data for lung cancer diagnosis, *Anal. Chem.*, 89, 6695–6701.
- Punyadeera, C., Slowey, P.D. (2019) Saliva as an emerging biofluid for clinical diagnosis and applications of MEMS/NEMS in salivary diagnostics, *Nanobiomaterials in Clinical Dentistry*, 22, 543–565.

- Qian, K., Wang, Y., Hua, L., Chen, A., Zhang, Y. (2018) New method of lung cancer detection by saliva test using surface-enhanced Raman spectroscopy, *Thoracic Cancer*, 9, 1556–1561.
- Rees, T.D. (1998) Drugs and oral disorders. *Periodontol 2000*, 18, 21–36.
- Roblegg, E., Coughran, A., Sirjani, D. (2019) Saliva: An all-rounder of our body, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 142, 133–141.
- Saman, H., Raza, A., Patil, K., Uddin, S., Crnogorac-Jurcevic, T. (2022) Non-invasive biomarkers for early lung cancer detection, *Cancers*, 14, 5782.
- Skallevold, H.E., Vallenari, E.M., Sapkota, D. (2021) Salivary biomarkers in lung cancer, *Mediators of Inflammation*, 6019791.
- Spielmann, N., Wong, D.T. (2011) Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives, *Oral Diseases*, 17, 345–354.
- Sun, Y., Liu, S., Qiao, Z., Shang, Z., Xia, Z., Niu, X., Qian L., Zhang Y., Fan L., Cao C.-X., Xiao H. (2017) Systematic comparison of exosomal proteomes from human saliva and serum for the detection of lung cancer, *Anal Chim Acta*, 982, 84–95.
- Vitorino, R., Lobo, M. J. C., Ferrer-Correira, A. J., Dubin, J. R., Tomer, K. B., Domingues, P. M., Amado, F. M. (2004) Identification of human whole saliva protein components using proteomics, *Proteomics*, 4, 1109–1115
- Wang, Y., Sun, S., Qu, D., Chen, A., Cui, Z., Yao, Y. (2010) Preliminary study on early detection technology of lung cancer based on surface-enhanced Raman spectroscopy, 3rd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics (BMEI 2010), 1–4.

- Wang, Y., Cui, Z., Wang, Y., Zheng, W., Chen, A. (2012) A feasibility study of early detection of lung cancer by saliva test using surface enhanced Raman scattering, 5th International Conference on BioMedical Engineering and Informatics (BMEI 2012), 1–5.
- Xiao, H., Zhang, L., Zhou, H., Lee, J.M., Garon, E.B., Wong, D.T.W. (2012) Proteomic analysis of human saliva from lung cancer patients using two-dimensional difference gel electrophoresis and mass spectrometry, *Molecular & Cellular Proteomics*, 11(2), M111.012112.
- Zhang, L., Xiao, H., Zhou, H., Santiago, S., Lee, J.M., Garon, E.B., Yang, J., Brinkmann, O., Yan, X., Akin, D., Chia, D., Elashoff, D., Park, N.H., Wong, D.T.W. (2012) Development of transcriptomic biomarker signature in human saliva to detect lung cancer, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69, 3341–3350.

SİNİR SİSTEMİNİN BİYOFİZİĞİ VE YAPAY ZEKADA KULLANILAN BİYOFİZİKSEL MODELLER

Büşra BİLİR YILDIZ¹

1. GİRİŞ

Biyolojik yapılar arasında en karmaşık sistemlerden biri olan sinir sistemi, bilgiyi işleyerek uygun motor yanıtlar oluşturulmasını, organizmaların çevresel uyaranları algılayarak işlevlerini yerine getirmeyi sağlamaktadır. Sinir sisteminin temel bileşimi olan nöronlar, elektriksel uyarıları iletirler. Sinaptik bağlantılar aracılığıyla iletişim kurarlar ve bilgiyi işleme süreçlerini yönetirler (Hille, 2001).

Nöron membranındaki iyon akımları, sinir hücrelerinin elektriksel aktivitesinin temelini oluştururlar. Bu akımlar, aksiyon potansiyel oluşumu ve iletiminde önemli rol oynarlar. Bu süreçler sinir sisteminde temel biyofiziksel mekanizmaların oluşumunu sağlar (Koch, 1999). Sinaptik iletim, sinapslarda bir kimyasal sinyalin bir nörondan salınıp diğer nöronlara veya hedef hücrelere yayıldığı ve burada hücresel aktiviteyi uyaran, engelleyen veya düzenleyen bir sinyal ürettiği süreçtir (Dayan & Abbott, 2001). Bir nörondaki elektrik sinyali sinaptik iletim yoluyla aksonun bir terminalinden başka bir hücreye geçer ve o hücrede kendisinden farklı özelliklere sahip bir uyarı başlatır (Wood, 2008).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik AD. bsrbilir@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9813-938X.

Biyofiziksel yaklaşım, sinir sistemini yalnızca yapısal ve fonksiyonel olarak incelemez bunun yanı sıra matematiksel ve fiziksel modeller kullanarak sinir ağlarının dinamiklerini anlamayı da amaçlar. Membran potansiyelinin değişimini ve iyon akımlarının zamanla nasıl düzenlendiği Hodgkin-Huxley modeli gibi klasik modeller yardımıyla açıklamaktadır (Hodgkin & Huxley, 1952).

Bu tür klasik modeller sadece temel araştırmalar için değil, aynı zamanda klinik uygulamalar için de önemli rol oynamaktadır. Örneğin Parkinson hastalığı, epilepsi veya nörodejeneratif hastalıklar biyofiziksel temellerin anlaşılmasında kritik öneme sahiptir (Roy, Asif, Tang, & Harrer, 2019). Ancak sinir sisteminin çok boyutlu yapısı, gürültülü ve yüksek hacimli verileri klasik analiz yöntemlerini yetersiz kılmıştır. Yapay zekâ alanındaki hızlı gelişmeler, sinir sisteminin biyofiziksel işleyişinin modellenmesi ve anlaşılmasında önemli rol oynamaktadır. Biyolojik nöronlardan esinlenerek tasarlanmış yapay sinir ağları, algoritmalar aracılığıyla öğrenme ve bilgi işleme süre-cini taklit eder (Gerstner & Kistler, 2002). Bu sayede biyofiziksel veriler, yapay zekâ algoritmalarının daha gerçekçi ve biyolojik temellere dayalı şekilde geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Sinaptik plastisite ve aksiyon potansiyeli dinamiklerinin modellenmesi yapay öğrenme algoritmalarına örnek verilebilir (Dayan & Abbott, 2001).

Biyofizik ve yapay zekâ arasındaki ilişki, yalnızca temel araştırmalarda değil aynı zamanda klinik uygulamalarda da önemli olanaklar sunmaktadır. Yapay zekâ tabanlı nörolojik tanı sistemleri, beyin-bilgisayar arayüzleri, sinir sisteminin biyofiziksel mekanizmalarının yapay zekâ ile ilişkisine dayanmaktadır (He, Wu, & Gao, 2020). Özellikle epileptik nöbetlerin tahmin edilmesi veya motor bozukluklarının rehabilitasyonu gibi alanlarda, biyofiziksel modeller ve yapay

zekâ algoritmalarının ortak kullanımı klinik başarıları arttırmaktadır (Roy et al., 2019).

Bu bölümde, sinir sisteminin biyofiziksel işleyişi ve yapay zekâ uygulamaları arasındaki etkileşim ele alınacak, biyofiziksel mekanizmaların yapay zekaya sağladığı katkılar ve yapay zekânın nörobiyofizik araştırmalarına sunduğu olanaklar tartışılacaktır. Bu sayede hem temel bilimlere hem de klinik uygulamalar açısından disiplinler arası bir bakış açısı sunulmuş olacaktır.

2. SİNİR SİSTEMİNİN BİYOFİZİĞİ

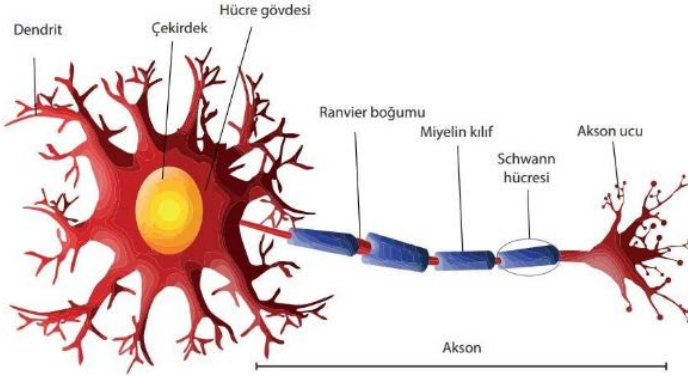
2.1. Nöronun Yapısı ve Fonksiyonu

Sinir sisteminde elektriksel ve kimyasal sinyaller aracılığıyla bilgiyi işleyen ve ileten sinir hücresine nöron denir. Nöronlar, bir hücre gövdesi, sinyalleri alan dendritler ve sinyalleri gönderen bir aksondan oluşurlar. Sinaptik bağlantılar, nöronlar arasında iletişimi sağlayarak bilginin vücutta iletilmesini kolaylaştırır.

Nöronlar birbirine bitişiktir ancak bağlı değildir. Nöronlar arasında sinaps denilen küçük boşluklar vardır. Nöronun görevi, sinir uyarılarını tek bir nöron ve sinaps boyunca bir sonraki nörona iletmektir. Nöronlar tarafından iletilen elektrik sinyallerine aksiyon potansiyeli denir. Elektrik sinyalinin merkezi sinir sistemi boyunca devam edebilmesi için sinaptik boşluğu geçmesi gerekir. Bu geçiş, iki nöron arasındaki boşluğu geçen ve difüze olan kimyasallar kullanılarak yapılır. Bu kimyasallara nörotransmitter denir. Sinaptik iletim sırasında, aksiyon potansiyeli presinaptik nöronun sinaptik veziküllerini nörotransmitterleri serbest bırakması için tetikler. Bu nörotransmitterler sinaptik boşluğu geçerek post-sinaptik

nörondaki özel reseptör bölgelerine bağlanır. Bu daha sonra komşu hücrede elektriksel bir uyarıyı tetikler.

Beyin ve omuriliği kapsayan merkezi sinir sistemi ile duyuşal ve motor sinir hücrelerinden oluşun çevresel sinir sistemi, bu bilgi işleme nöronlarını içerir.



Şekil 1. Nöronun yapısı (Vandergriendt & Zimlich, 2025)

Nöron, aksonun (elektriksel uyarıları somadan uzağa ileten bir sinir lifi) uzandığı soma (hücre gövdesi) ve dendritlerin bulunduğu bir yapıdır. Miyelin kılıfı, aksonun etrafında oluşur ve sinir uyarılarının akson boyunca daha hızlı iletilmesini sağlar. Dendritler, nöronun genellikle aksonlardan daha kısa ve daha çok sayıda olan ağaç kökü şeklindeki kısımlarıdır. Amacı, diğer nöronlardan bilgi almak ve hücre gövdesine elektrik sinyalleri iletmektir. Dendritler diğer nöronlardan sinyal almalarını sağlayan sinapslarla kaplıdır. Bazı nöronların dendritleri kısa bazı nöronların dendritleri ise daha uzundur. Örneğin beyincikte bulunan purkinje hücreleri, başka hücrelerden sinyal alabilmek için gelişmiş dendritlere sahiptir. Soma veya hücre gövdesi, nöronun çekirdeğidir. Somanın görevi, hücreyi korumak ve nöronun verimli bir şekilde çalışmasını sağlamaktır (Luengo-Sanchez ve ark., 2015). Hücre gövdesi, onu koruyan ve yakın çevresiyle etkileşime girmesini sağlayan bir zarla çevrilidir.

Genetik bilgi üreten ve protein sentezini yöneten bir hücre çekirdeği içerir. Bu proteinler, nöronun diğer bölümlerinin çalışması için hayati önem taşır.

Aksonlar, hücre gövdesine akson tepeciği denilen bağlantı noktasında bağlanarak nöronun kuyruk benzeri yapısını oluşturur. Sinir lifi olarak da adlandırılır. Aksonun işlevi, hücre gövdesinden terminal düğümlere sinyaller taşıyarak elektrik sinyallerini diğer nöronlara iletmektir. Bir kanal görevi gören aksonlar, bu sinyalleri diğer nöronlara, kaslara veya bezlere taşır. Çoğu nöronun 0,1 mm'den 90 cm'ye kadar değişen boyutlarda tek bir akson bulunur (Miller ve Zachary, 2017). Bazı aksonlar, aksonu yalıtın ve sinyallerin daha hızlı iletilmesine yardımcı olan miyelin adı verilen yağlı bir madde ile kaplıdır. Aksoplazma, bir akson içindeki sitoplazmadır. Proteinleri, organelleri ve diğer hücresel bileşenleri nöronun hücre gövdesinden sinaptik terminallere ve tersi yönde taşımaktan sorumludur. Bu taşıma, aksonun bakımı ve işlevi için oldukça önemlidir.

Miyelin kılıfı, nöronların aksonlarını kaplayan yağlı bir tabakadır. Miyelin kılıfının amacı, bir sinir hücrelerini diğerinden izole etmek ve bir nörondan gelen uyarının diğerinden gelen uyarıya müdahale etmesini önlemektir. Diğer bir amacı ise, akson boyunca sinir uyarılarının iletimini hızlandırmaktır. Glia hücreleri ile sarılı aksonlar miyelin kılıfını oluştururlar. Bu nöronları çevreleyen miyelin kılıfı, aksonu yalıtma ve koruma amacına sahiptir. Bu koruma sayesinde diğer nöronlara iletim hızı miyelinsiz nöronlara göre oldukça hızlıdır. Miyelin kılıfı, Ranvier düğümleri denilen boşluklardan oluşur. Elektrik sinyalleri, Ranvier düğümlerinin arasından atlayarak sinyallerin iletimini hızlandırır.

Akson terminalleri, nöronun ucunda bulunur ve sinyalleri diğer nöronlara iletmekten sorumludur. Akson terminallerinin ucunda bulunan sinapslar nörotransmitter içeren damarları tutar.

Nörotransmitterler akson terminalinden sinapsa salınır ve sinaps boyunca sinyalleri diğer nöronlara taşır. Bu süreç sırasında elektrik sinyalleri kimyasal sinyallere dönüşür.

Nöronlar işlevlerine göre duyuşal nöronlar, motor nöronlar ve internöronlar (ara nöronlar) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır.

Duyusal nöronlar, duyuşal reseptörlerden gelen sinir uyarılarını merkezi sinir sistemine ve beyne taşıyan sinir hücreleridir. Sinir uyarıları beyne ulaştığında, görme, işitme, dokunma ve tat alma gibi duylara dönüşür. Bu duyuşal bilgi, ses, ısı, dokunma ve ışık yoluyla fiziksel olabilir. Bunun dışında koku veya tat yoluyla da kimyasal olabilir. Örneğin, sıcak bir yüzeye dokunulduğunda hissedilen ısı, duyuşal nöronlar aracılığıyla beyne duyuşal bilgi gönderir. Nöronlara gelen elektriksel uyarıların iletimi, ağrının kaynağından başlayarak duyuşal nöronlara kadar devam eden sinir lifleri boyunca yönlendirilir (Smith & Brown, 2015).

Motor nöronlar, merkezi sinir sisteminden kaslara doğru sinyalleri taşıyarak harekete neden olan sinir hücreleridir. Kas hareketine neden olan tepkileri tetiklemek için nörotransmitter salgırlar. Motor nöronlar beyin sapında ve omurilikte bulunur. Vücuttaki kaslara, bezlere ve organlara bağlanır. Bu nöronlar, omurilik ve beyin sapından gelen sinyalleri iskelet ve düz kaslara ileterek kas hareketlerini doğrudan veya dolaylı olarak kontrol eder. Örneğin, elinizle sıcak bir yüzeye dokunduğunuzda duyuşal nöronlar mesajı alır. Daha sonra motor nöronlar elin sıcak yüzeyden uzaklaşmasına neden olur. Motor nöronlar alt motor nöronlar ve üst motor nöronlar olmak üzere ikiye ayrılır. Alt motor nöronlar, omurilikten vücut kaslarına giden nöronlardır. Üst motor nöronlar beyin ve omurilik arasına giden nöronlardır.

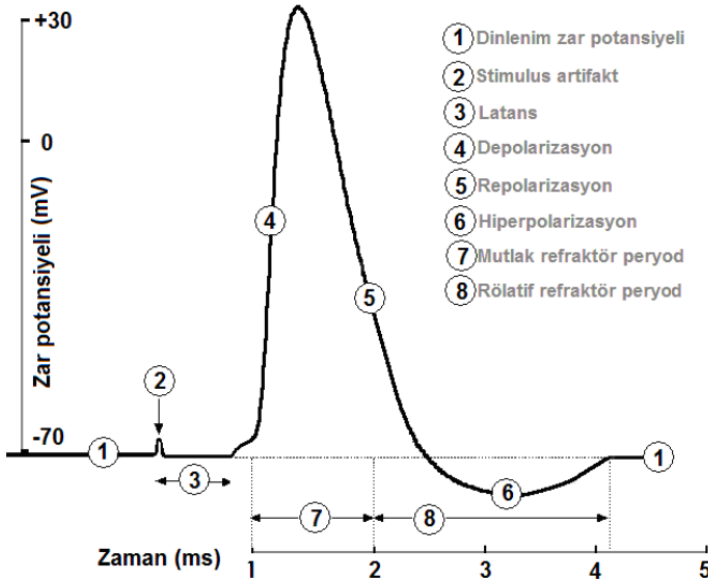
İternöronlar, duyuşal ve motor nöronların birbiriyle iletişim kurmasını sağlar ve beyin ile omurilikteki çeşitli

nöronları birbirine bağlar. İnternöronların dendritleri kısa, aksonları uzun veya kısa olabilir. Motor nöronlar gibi internöronlar da çok kutupludur. Bir akson ve birkaç dendrite sahiptirler. Nöronlar arası bağlantı oluşturmanın yanı sıra farklı karmaşıklıklara sahip devreler oluşturarak birbiriyle iletişim kurabilirler. İnternöronlar arasındaki iletişim, beyin öğrenme ve karar verme gibi karmaşık işlevlerini yerine getirmesine yardımcı olur. Reflekslerde ve nörogenezde önemli bir rol oynamaktadır.

2.2. Sinyal İletimi

Nöronlar ‘aksiyon potansiyeli’ denilen elektriksel olaylar ve kimyasal nörotransmitterler aracılığıyla birbirleriyle iletişim kurarlar. Akson terminalindeki nörotransmitterlerin salınımı Ca^{+2} girişiyle tetiklenir ve nosiseptif sinyaller daha sonra bir aksiyon potansiyeli tarafından farklı nöronlar arasında taşınır. Nöronlar arasında sinyallerin iletilmesini sağlayan aksiyon potansiyelinin üretiminde iki ana potansiyel rol oynar. Bunlar, dinlenim membran potansiyeli ve eşik potansiyelidir. Tipik bir nöronun aksonunda dinlenim membran potansiyeli ve eşik potansiyeli sırasıyla -70 mV ve -55 mV’dir.

Hücre dışında, hücre içindeki K^{+} ’dan daha fazla Na^{+} birikmiştir. Bu nedenle hücrenin dinlenim durumunda potansiyeli negatif yüklüdür. Bu iyonların nöronların lipid çift katmanlı zarı boyunca hareketi, farklı iyon kanallarının konformasyonu, aktive olmak veya inaktive olmak için değiştirilebilir. Böylece belirli iyonların içeri ve dışarı akışı sağlanır. Nöronlardaki aksiyon potansiyeli Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Sinir lifinden kayıtlanan AP ve evreleri (Hall, 2017).

Nosiseptörler zararlı bir uyararla uyarıldığında, akson tepeciğinde inhibitör postsinaptik potansiyeller (IPSP) ve uyarıcı postsinaptik potansiyeller (EPSP) olmak üzere iki tür potansiyel üretilir ve toplanır. Tetikleme eşiğine ulaşıldığında, aksiyon potansiyeli akson boyunca nöronlarda yayılır. Aksiyon potansiyeli genellikle Na^+ 'nın voltajla aktive olan Na^+ kanalından girmesiyle başlar. Bu da membran potansiyelinin depolarize olmasına neden olur. Eşik potansiyeline ulaşıldığında, akson tepeciğinde bulunan sodyum kanalları açılmak üzere uyarılır ve bu da nöronların tepe potansiyeline ulaşana kadar tam bir depolarizasyona yol açar. Bu noktada, sodyum kanalları dinlenme durumlarına geri döner ve voltajla aktive olan K^+ kanalları aktive olur. Bu kanallar açılarak K^+ 'nın dışarı akışına izin verir. Bu da nöronların repolarizasyonuna neden olur. Voltaj kapılı potasyum ve sızıntı potasyum kanallarından sürekli K^+ akışı nöronların refrakter periyodu sırasında zar potansiyelinin hiperpolarize olmasına neden olur. Sonunda potasyum kanalları kapanır.

Na^+/K^+ pompası üç Na^+ girişine ve iki K^+ çıkışına izin verir ve membran dinlenim potansiyeli değerine geri döner. Aksiyon potansiyeli akson terminaline ulaştığında Ca^{+2} , voltajla çalışan Ca^{+2} kanalları aracılığıyla presinaptik terminale girerek sinaptik iletimi sağlar (Schmidt-Nielsen, 1997; Purves et al., 2018).

2.3. Sinaptik İletim

Sinaptik iletimler, nöronlar arasında impuls iletiminde kullanılan kimyasal olaylardır. Presinaptik ve postsinaptik zarlar arasında, kimyasal sinapsın gerçekleştiği sinaptik yarık olarak bilinen bir boşluk bulunur. Sinaptik iletim, aksiyon potansiyelinin presinaptik akson terminaline ulaşmasıyla başlar. Presinaptik terminaldeki akson potansiyeli, terminaldeki voltaj kapılı sodyum kanallarının açılmasına neden olan zar depolarizasyonuna neden olur. Sodyum girişi, voltaj kapılı Ca^{+2} kanallarının daha fazla aktivasyonuna yol açarak Ca^{+2} 'ın akson terminaline girmesine neden olur. Kalsiyum iyonları, terminalde bulunan kalsiyum algılayan proteine bağlanır ve daha sonra çözünür N-etilmaleimid duyarlı faktör aktive edici protein reseptörü (SNARE) proteinleriyle etkileşime girer. SNARE proteinlerinin temel rolü, sinaptik veziküllerin nöronlardaki presinaptik akson terminal zarına füzyonunu teşvik etmektir. Bu, nörotransmitterler ve Ca^{+2} de dahil olmak üzere içeriklerinin ekzositoz yoluyla sinaptik yarığa anında salınmasına neden olur. Serbest nörotransmitterler sinaptik yarıktan difüze olur ve bitişik postsinaptik nöronun zarında bulunan kendi ligand kapılı iyon kanallarına bağlanarak ikinci nöronun aksonunda lokalize bir aksiyon potansiyeli oluşturur. Nörotransmitter salınımını sonlandırmanın dört olası yolu vardır. Bunlar ilk olarak, nörotransmitterlerin reseptörlerinden ayrıldıktan sonra sinaptik yarıktan uzağa sürüklenmesi, sinaptik yarıқта bulunan glia hücrelerin nörotransmitterleri uzaklaştırması, nörotransmitterlerin enzimatik olarak parçalanması ve nörotransmitterlerin onları serbest bırakan

akson terminaline geri alınması şeklinde açıklanabilir (Basbaum, Bautista, Scherrer, & Julius, 2009).

2.4. Zamanlama ve Kodlama

Nöronal aktivitenin duysal bilgiyi nasıl temsil ettiğini belirlemek, algıyı anlayabilmek için oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda, farklı zaman ölçeklerindeki sinirsel tepkilerin farklı uyaran niteliklerini kodlayabileceğini ve bunun da duysal bilginin zamansal çoklamasına (multiplexing) yol açabileceğini göstermektedir. Multiplexing, sinirsel tepkilerin kodlama kapasitesini artırır. Tek bir tepki zaman ölçeğinde ayırt edilemeyen uyarıların belirsizliğini gidermeyi sağlar ve duysal temsilleri, duysal dünyadaki değişkenliğin varlığına karşı kararlı hale getirir.

Algı ve eylem, dış dünyanın sinirsel temsillerine dayanır. Sinirsel kodun belirlenmesi duysal işlevi anlamak için bir ön koşuldur (Ferster & Spruston, 1995; Rieke, Warland, de Ruyter van Steveninck, & Bialek, 1999). Sinirsel temsillerin iki boyutu, bir sinirsel kodu karakterize etmek için önemlidir. Birinci boyut, mekân tarafından tanımlanır. Duysal işleme, yerleştirilmiş gruplardan beyin alanlarına yayılmış nöron popülasyonlarına kadar uzanan, mekânsal olarak dağıtılmış popülasyonlardır (Ma & Zhang, 2010). İkinci boyut ise zaman tarafından tanımlanır. Nöronal tepkiler zamanla gelişir ve sinirsel aktivitenin zamansal yapısı, ancak önemli miktarda bilgi kaybına rağmen göz ardı edilebilir (Victor, 2000). Son yıllarda bilginin çeşitli mekânsal ölçeklerdeki dağılımına benzer şekilde sinirsel kodun da zaman içinde dağıtıldığı ortaya çıkmıştır. Duysal bilgiler, farklı zaman ölçeklerinde sinirsel tepkilerde çoğaltılır (Kayser, Montemurro, Logothetis, & Panzeri, 2009)

Bir sinir kodunu deneysel olarak karakterize edebilmek için birkaç parametrenin belirtilmesi gerekir. Kodlama zaman penceresi, duysal bilgiyi taşıyan tepki kalıpları, ölçüldükleri

zamansal referans çerçevesi ve sinir kodunun zamansal hassasiyeti. Kodlama zaman penceresi, bir sinir kodunu karakterize eden ilk önemli zaman ölçeğidir. Kodun temel unsurları olarak kabul edilen belirli tepki kalıplarını içeren pencere olarak tanımlanır. Bu pencere önceden bilinmemekle birlikte, bir kodu tanımlayan temel bir parametredir. Uzunluğu hem hayvanın davranışsal tepki süresinden hem de ilgili uyaran özelliklerinin değiştiği zaman ölçeklerinden daha kısa olmalıdır (Theunissen, F., & Miller, J. P,1995). Tek bir zaman ölçeğiyle karakterize edilen uyaranlar için kodlama penceresinin uzunluğu, uyaran özelliğinin sabit olduğu dönemler dikkate alınarak ve nöron tarafından sağlayan tüm bilgiyi taşıyan en kısa pencere belirlenerek deneysel olarak tahmin edilebilir. Diğer taraftan doğal uyaranlar, çeşitli zaman ölçeklerinden bağımsız olarak değişen birçok özellik içerir ve genellikle incelenen nöron tarafından hangi özelliklerin temsil edildiği belirsizdir. Bu durumda kodlama zaman penceresini belirlemek sorunludur. Ancak, belirli bir özelliğin kodlanmasına odaklanılarak sorun basitleştirilebilir. Alternatif olarak, özellikten bağımsız bir yaklaşım düşünülebilir ve uzunluğu parametresel olarak değiştirilen varsayımsal kodlama pencereleri kullanarak tüm özellikler hakkında bilgi hesaplanabilir. Kodun performansını en üst düzeye çıkaran kodlama penceresi uzunluk aralığı belirlenebilir (Kayser, Montemurro, Logothetis, & Panzeri, 2009).

3. YAPAY ZEKÂ VE SİNİR BİLİMİ

Yapay zekâ, biyolojik sinir sistemlerinde gözlenen elektriksel, kimyasal ve mekanik süreçlerin matematiksel modellere ve algoritmalara dönüştürülmesiyle ortaya çıkan önemli bir teknolojidir. Diğer bir ifadeyle beynin nöral ağ örgüsünden esinlenilerek geliştirilmiş, öğrenme, bellek,

adaptasyon gibi bilişsel yetenekleri taklit etmeye çalışan bir sistemdir. Yapay zekâ, sinir bilim alanında güçlü bir araç olarak ortaya çıkmış ve hastalıkların teşhis ve tedavisinde önemli bir etkiye sahip olmuştur. Nörolojik bozukluklar, karmaşık görünüşleri ve değişkenlikleri nedeniyle karmaşık zorluklar ortaya çıkarır. Görüntü yorumlama görevlerini otomatikleştiren yapay zekâ algoritmaları, beyin yapılarını doğru bir şekilde belirler ve anormallikleri tespit eder. Bu, teşhisi hızlandırır ve tıp uzmanlarının iş yükünü azaltır. Tedavi optimizasyonu, farklı senaryoları modelleyen ve sonuçları tahmin eden yapay zekâ simülasyonlarından yararlanır. Bu yapay zekâ sistemleri, şu anda nesne tanımlama ve karar verme gibi biyolojik sistemlerin karmaşık algısal ve bilişsel yeteneklerinin çoğunu gerçekleştirebilmektedir. Dahası, yapay zekâ, sinirbilim araştırmalarında hızla bir araç olarak kullanılmakta ve beyin işleyişine dair anlayışımızı değiştirmektedir. Bildiğimiz sağlık hizmetlerini, insanların ve robotların hastalarımıza daha iyi bakım sunmak için iş birliği yaptığı bir sisteme dönüştürerek devrim yaratma yeteneğine sahiptir. Belirli beyin bölgelerini tanıma, zaman içinde beyin hacmindeki değişiklikleri hesaplama ve beyin taramalarındaki anormallikleri tespit etme gibi görüntü analizi faaliyetleri, yapay zekâ sistemleri tarafından otomatikleştirilebilir. Yapay zekâ teknikleri, özellikle makine öğrenimi ve derin öğrenme algoritmaları, tıbbi görüntüler, genetik bilgiler ve hasta kayıtları da dahil olmak üzere geniş veri kümelerini işlemede dikkate değer yetenekler göstermiştir. Bu algoritmalar, beyin tümörleri, multipl skleroz ve felç gibi durumların erken teşhisine yardımcı olarak ince örüntüleri tespit etmede mükemmeldir. Hassas tıp, modern sağlık hizmetlerinin temel taşlarından biridir ve yapay zekâ, tedavilerin bireysel hastalara göre uyarlanmasıyla önemli bir rol oynar.

Yapay zekâ algoritmaları, genetik yatkınlıkları belirler ve genetik bilgileri analiz ederek tedavi yanıtlarını tahmin eder. Bu

kişiselleştirilmiş yaklaşım, terapötik müdahaleleri optimize ederek hasta sonuçlarını iyileştirir. Yapay zekâ destekli beyin-bilgisayar arayüzleri, ciddi nörolojik engelli bireyler için yeni iletişim ve etkileşim olanakları sunar. Bu arayüzler, beyin sinyallerini yorumlayarak harici cihazları kontrol eder ve felçli hastaların bir miktar özerklik kazanmasını sağlar. Yapay zekanın nörogörüntüleme analizi üzerindeki etkisi dikkate alınmalıdır. Ancak, yapay zekanın büyük miktarda veriyi işleme, örüntüleri tanıma ve veriye dayalı tahminler yapma yeteneği, nöroloji alanını yeniden tanımlıyor ve bir zamanlar ulaşılamaz olduğu düşünülen çok sayıda fayda sağlıyor (Bohr, A., & Memarzadeh, K, 2020). Yapay zekanın sinir bilimindeki faydaları, erken teşhis, kişiselleştirilmiş tedaviler, beyin-bilgisayar arayüzleri, nörogörüntüleme analizi, tedavi optimizasyonu ve ilaç geliştirmeyi de içeren geniş çaplı ve çok yönlüdür (Singh, K. R., & Dash, S. 2023). Yapay zekâ alanındaki çalışmalar gelişmeye devam ettikçe, nörolojik sağlık hizmetlerinde devrim yaratma potansiyeli giderek daha belirgin hale gelmektedir (Bhattacharya, S, 2022). Yapay zekânın nörolojideki faydaları yalnızca teknolojik değildir; nörolojik rahatsızlıklardan etkilenen sayısız bireyin yaşamlarını iyileştirmeyi, hassasiyet, verimlilik ve yaşam kalitesinde iyileşme çağını başlatmayı vaat etmektedir (Harry A, 2023).

3.1.Yapay Zekaya Yön Veren Biyofiziksel Modeller

Yapay zekâ, biyolojik sinir sistemlerinden ilham almış ve buna göre gelişme göstermektedir. Geleneksel yapay sinir ağları, basit ağırlık aktivasyon fonksiyonu modeli üzerine kuruludur. Ancak, bu yaklaşım biyolojik nöronların geniş biyofiziksel dinamiklerini tam olarak yansıtmaz. Biyofiziksel modeller, nöronların elektriksel özelliklerini (iyon kanalları, membran potansiyeli, sinaptik plastisite) matematiksel olarak tanımlar. Bu modeller, hesaplamalı nörobilim, spiking neural networks ve neuromorfik yapay zekâ çalışmalarının temelini oluşturur (Bi &

Poo, 1998; Gerstner & Kistler, 2014). Biyofiziksel modellerin amacı; nöronların aksiyon potansiyeli üretme mekanizmasını ve ağ düzeyinde etkileşimlerini açıklamaktır. Diferansiyel denklemler, iyon kanalı kinetikleri ve membran dinamikleri ile matematiksel modelleme kullanılan yöntemlerdir. Zamansal bilgi işleme, enerji verimliliği ve biyolojik doğruluk biyofiziksel modellerin yapay zekaya katkısı olarak sunulabilir.

3.1.1. Hodgkin–Huxley Modeli (1952)

Hodgkin-Huxley denklemleri, iyon kanalları dinamiği, aksiyon potansiyeli yayılımı gibi süreçler yapay sinir ağlarının temel esin kaynağıdır. Nöronların elektriksel uyarılabilirliğini açıklayan en temel ve en gerçekçi biyofiziksel modellerden biridir. 1952 yılında Alan L. Hodgkin ve Andrew F. Huxley tarafından dev kalamar aksonu üzerinde yapılan deneyler sonucunda geliştirilmiştir (Hodgkin & Huxley, 1952). Bu model, aksiyon potansiyelinin oluşumunu iyon akımları ve membran dinamikleri temelinde matematiksel olarak tanımlamaktadır. Hodgkin–Huxley modeli, nöron membranını bir elektrik devresine benzetir. Bu devre modeli üç temel bileşen üzerine kuruludur:

Kapasitör (Cm): Hücre membranı, elektrik yüklerini depolayabilen bir kapasitör gibi davranır.

İyon Kanalları (g): Sodyum (Na^+) ve potasyum (K^+) iyonlarının akışını sağlayan kanallar, değişken dirençler gibi modellenir.

Sızıntı Akımı (gL): Klorür ve diğer iyonların küçük geçirgenliklerini temsil eden pasif bir sızıntı akımı bulunur.

Membran potansiyeli (V_m) ise, bu iyon kanalları üzerinden geçen akımların toplam etkisiyle değişir (Koch, C. 1999).

Hodgkin–Huxley modeli, günümüzde yapay sinir ağlarının temel biyolojik ilham kaynağıdır. Her ne kadar yüksek hesaplama maliyetine sahip olsa da biyolojik gerçekliği sayesinde spiking neural network (SNN) çalışmalarında hâlâ referans model olarak kullanılmaktadır. Daha basitleştirilmiş modeller (LIF, Izhikevich vb.), Hodgkin–Huxley modelinden türetilmiştir (Gerstner & Kistler, 2002).

Integrate-and-Fire Modeli

Bu model, nöronların elektriksel davranışını açıklamak için kullanılan en basit ve en yaygın hesaplamalı modellerden biridir. İlk kez Lapicque (1907) tarafından önerilen bu model, Hodgkin–Huxley modeline kıyasla çok daha basitleştirilmiş bir yaklaşım sunar (Lapicque, 1907). Biyolojik detayların büyük kısmını göz ardı etmesine rağmen, sinir sisteminin temel bilgi işleme özelliklerini anlamada güçlü bir araçtır. Model, nöronu elektriksel bir direnç-kapasitör devresi olarak ele alır. Hücre membranı, kapasitör görevi görürken; iyon kanalları bir direnç üzerinden akım geçişini temsil eder. Membran potansiyeli, dışarıdan uygulanan akımın membran kapasitöründe birikmesiyle yükselir. Potansiyel belirli bir eşik değerine ulaştığında, nöron bir aksiyon potansiyeli üretir ve membran potansiyeli yeniden dinlenme durumuna gelir.

Integrate-and-Fire Modeli, biyofiziksel olarak Hodgkin–Huxley modelinin basitleştirilmiş halidir. Özellikle spiking sinir ağları araştırmalarında, sinir kodlama teorisinde, büyük ölçekli yapay sinir ağı simülasyonlarında temel olarak kullanılmaktadır (Gerstner & Kistler, 2002).

Izhikevich Modeli

Izhikevich modeli, Eugene M. Izhikevich tarafından 2003 yılında geliştirilmiş ve literatürde hem biyolojik gerçekçilik hem de hesaplama verimliliği arasında denge kuran bir nöron modeli olarak kabul edilmiştir (Izhikevich, 2003). Bu model, Hodgkin–

Huxley modelinin iyon kanal temelli biyolojik doğruluğu ile Integrate-and-Fire modellerinin hesaplama sadeliğini birleştirir. Bu nedenle özellikle büyük ölçekli nöral ağ simülasyonlarında tercih edilmektedir. Hodgkin–Huxley modeline göre yüz kat daha hızlı çalışır. Integrate-and-Fire modeline göre çok daha geniş nöronal davranış simüle edebilir. Büyük ölçekli ağlarda karmaşık dinamikleri kolayca modelleyebilir (Izhikevich, 2004., Gerstner & Kistler, 2002).

3.1.2. Zamanlamaya Bağlı Sinaptik Plastisite (STDP)

Nöronlar arasındaki sinaptik bağlantıların gücünün, pre-sinaptik ve post-sinaptik aksiyon potansiyellerinin zamansal sırasına bağlı olarak değiştiği bir sinaptik plastisite mekanizmasıdır. Sinaptik plastisite, öğrenme ve hafızanın biyolojik temeli olarak kabul edilir. Klasik Hebb hipotezinde (Hebb, 1949), birlikte ateşleyen nöronların birbirine bağlanması gerektiği öne sürülmüştür. Ancak bu modelde, bu fikri zaman boyutunu ekleyerek geliştirmiştir. Eğer presinaptik hücrede aksiyon potansiyelinin olduğu ve akson ucuna ulaştığı an postsinaptik nörondan daha önce geliyorsa sinaptik güç artar. Sonrasında gelirse sinaptik güç azalır. Bu durum, sinaptik etkinliğin yalnızca varlığını değil, zamanlamasına da bağlı olduğunu gösterir (Bi & Poo, 1998).

STDP'nin altında yatan mekanizmalar, büyük ölçüde NMDA reseptörleri ve kalsiyum dinamikleri ile açıklanır. Presinaptik nöron ateşlendiğinde glutamat salınımı olur. Eğer postsinaptik nöron kısa süre içinde depolarize olursa NMDA reseptörleri üzerindeki Mg^{+2} bloğu kalkar ve hücre içine Ca^{+2} girişi olur. Yüksek kalsiyum girişinde sinaptik güçlenme, düşük ama uzun süreli kalsiyum girişinde sinaptik zayıflama görülür. Dolayısıyla STDP, iyon kanal kinetiği, sinaptik iletim ve hücre içi sinyal yollarının zamansal entegrasyonu ile şekillenir (Caporale & Dan, 2008).

Bu modelin yapay zekâ alanında kullanımları arasında: Görsel, işitsel ve zamana duyarlı verilerin işlenmesinde STDP, temel öğrenme kuralıdır. Ham sensör verilerinden anlamlı özelliklerin çıkarılmasında kullanılır. Sensör-motor öğrenmede, çevre ile etkileşimden öğrenmeyi kolaylaştırır. Enerji verimli, biyolojik gerçekçiliğe yakın yapay sinir ağlarının geliştirilmesinde STDP kuralı doğrudan uygulanmaktadır (Masquelier & Thorpe, 2007; Masquelier, Guyonneau, & Thorpe, 2009).

4. BİYOFİZİKSEL MODELLERİN YAPAY ZEKAYA KATKILARI

Biyofiziksel modeller yapay zekaya; beyin benzeri zamansal ve yerel bilgi işleme mekanizmaları sunar, donanım düzeyinde enerji verimli, olay-tabanlı hesaplama stratejilerine olanak vermektedir. Bu çerçeve hem algoritma hem donanım tasarımında yeni yollar açmaktadır (Roy, Jaiswal, & Panda, 2019).

Zamansal Bilgi İşleme: Ses, görme, hareket algısı gibi zaman serisi verilerinde yüksek başarı görülmüştür.

Enerji verimliliği: Beyne benzer şekilde çok düşük güç tüketimi

Biyolojik Doğruluk: Beyin simülasyonlarına yakınlık, nörobilim ile uyum.

Yeni Öğrenme Algoritmaları: STDP ve Hebbian mekanizmalarına dayalı, yerel öğrenme.

Açıklanabilirlik: Nöron ve sinaps davranışları biyofiziksel olarak açıklanabilir.

5. SONUÇ

Biyofiziksel modeller, yapay zekâ alanında biyolojik yapılardan ilham alan daha verimli ve esnek algoritmaların geliştirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır. Hodgkin-Huxley ve Integrate and Fire gibi modeller, sinir hücrelerinin elektriksel davranışlarını anlamada temel oluşturmuştur. Bu modeller, yapay sinir ağlarının ilk tasarımlarına yön vermiştir (Gerstner & Kistler, 2002; Izhikevich, 2003). Izhikevich modeli, biyolojik doğruluk ile hesaplama verimliliği arasında denge kurarak büyük ölçekli yapay ağların simülasyonunda kullanılabilir hale gelmiştir (Izhikevich, 2003). Ayrıca, Zamanlamaya Bağlı Sinaptik Plastisite (STDP) gibi plastisite kuralları, öğrenmenin yalnızca sinaptik ağırlıkların büyüklüğüne değil, aynı zamanda zamanlama ilişkilerine de bağlı olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, yapay sistemlerde biyolojik öğrenmenin daha gerçekçi şekilde modellenmesine olanak sağlamıştır (Bi & Poo, 1998; Caporale & Dan, 2008).

Günümüzde, biyofiziksel modellerden esinlenen üçüncü nesil yapay zekâ sinir ağları, özellikle aksiyon potansiyeli temelli sinir ağları yardımıyla, zamana duyarlı hesaplamalar ve düşük enerji tüketimi gerektiren uygulamalarda ön plana çıkmaktadır (Maass, 1997; Roy et al., 2019). Bunun yanı sıra Loihi ve TrueNorth gibi nöroformik çipler, biyofiziksel modellerin donanımsal düzeyde uygulanabileceği ve klasik yapay zekâ tasarımlarından daha verimli olabileceğini göstermektedir (Merolla et al., 2014; Davies et al., 2018).

Sonuç olarak, biyofiziksel modeller yalnızca sinir sisteminin işleyişini anlamamızı kolaylaştırmamış, aynı zamanda yapay zekâ için daha güçlü, esnek ve biyolojik ilhamlı sistemlerin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Bu nedenle biyofizik ve yapay zekâ arasındaki etkileşim hem sinirbilim hem de bilgisayar

bilimi açısından gelecek araştırmalar için oldukça umut verici bir alan olarak değerlendirilmektedir (Roy et al., 2019).

KAYNAKÇA

- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139(2), 267–284. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028>
- Bhattacharya, S. (2022). Artificial intelligence, human intelligence, and the future of public health. *AIMS Public Health*, 9(3), 644–650. <https://doi.org/10.3934/publichealth.2022045>
- Bi, G. Q., & Poo, M. M. (1998). Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: Dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *The Journal of Neuroscience*, 18(24), 10464–10472. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-24-10464.1998>
- Bohr, A., & Memarzadeh, K. (2020). The rise of artificial intelligence in healthcare applications. In *AI in Healthcare* (pp. 25–60). Academic Press.
- Caporale, N., & Dan, Y. (2008). Spike timing–dependent plasticity: A Hebbian learning rule. *Annual Review of Neuroscience*, 31, 25–46. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125639>
- Dayan, P., & Abbott, L. F. (2001). *Theoretical neuroscience: Computational and mathematical modeling of neural systems*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Davies, M., Srinivasa, N., Lin, T. H., Chinya, G., Cao, Y., Choday, S. H., ... & Wang, H. (2018). Loihi: A neuromorphic manycore processor with on-chip learning. *IEEE Micro*, 38(1), 82–99. <https://doi.org/10.1109/MM.2018.112130359>
- Ferster, D., & Spruston, N. (1995). Cracking the neuronal code. *Science*, 270(5237), 756–757. <https://doi.org/10.1126/science.270.5237.756>

- Gerstner, W., & Kistler, W. M. (2002). *Spiking neuron models: Single neurons, populations, plasticity*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Gerstner, W., Kistler, W. M., Naud, R., & Paninski, L. (2014). *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Hall, J. E. (2017). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (13th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.
- Harry, A. (2023). The future of medicine: Harnessing the power of AI for revolutionizing healthcare. *International Journal of Multidisciplinary Research*, 2(1), 36–47.
- He, W., Wu, J., & Gao, J. (2020). Advances in brain-inspired computing: Models, algorithms, and applications. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 545. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00545>
- Hodgkin, A. L., & Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 117(4), 500–544. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>
- Izhikevich, E. M. (2003). Simple model of spiking neurons. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 14(6), 1569–1572. <https://doi.org/10.1109/TNN.2003.820440>
- Izhikevich, E. M. (2004). Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE Transactions on Neural Networks*, 15(5), 1063–1070.
- Kayser, C., Montemurro, M. A., Logothetis, N. K., & Panzeri, S. (2009). Spike-phase coding boosts and stabilizes the information carried by spatial and temporal spike patterns.

- Neuron*, 61(4), 597–608.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.12.020>
- Koch, C. (1999). *Biophysics of computation: Information processing in single neurons*. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Lapicque, L. (1907). Recherches quantitatives sur l'excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation. *Journal of Physiologie et Pathologie Générale*, 9, 620–635.
- Luengo-Sánchez, S., Garrido, J. A., & Rodríguez, F. B. (2015). Neuro-inspired hybrid systems for adaptive signal processing. *Neural Networks*, 67, 19–30.
<https://doi.org/10.1016/j.neunet.2015.03.008>
- Ma, C., & Zhang, J. M. (2010). *Animal models of pain*. New York, NY: Humana Press.
- Maass, W. (1997). Networks of spiking neurons: The third generation of neural network models. *Neural Networks*, 10(9), 1659–1671. [https://doi.org/10.1016/S0893-6080\(97\)00011-7](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(97)00011-7)
- Masquelier, T., & Thorpe, S. J. (2007). Unsupervised learning of visual features through spike timing dependent plasticity. *PLoS Computational Biology*, 3(2), e31.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030031>
- Masquelier, T., Guyonneau, R., & Thorpe, S. J. (2009). Competitive STDP-based spike pattern learning. *Neural Computation*, 21(5), 1259–1276.
- Merolla, P. A., Arthur, J. V., Alvarez-Icaza, R., Cassidy, A. S., Sawada, J., Akopyan, F., ... & Modha, D. S. (2014). A million spiking-neuron integrated circuit with a scalable communication network and interface. *Science*,

- 345(6197), 668–673.
<https://doi.org/10.1126/science.1254642>
- Miller, E. K., & Zachary, R. F. (2017). The prefrontal cortex and cognitive control. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(12), 712–724. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.99>
- Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A., Mooney, R., & White, L. E. (2018). *Neuroscience* (6th ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- Rieke, F., Warland, D., de Ruyter van Steveninck, R., & Bialek, W. (1999). *Spikes: Exploring the neural code*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Roy, K., Asif, M., Tang, H., & Harrer, S. (2019). Neuromorphic computing and deep learning: A synergistic approach for AI. *Nature Electronics*, 2(10), 442–450. <https://doi.org/10.1038/s41928-019-0286-2>
- Roy, K., Jaiswal, A., & Panda, P. (2019). Towards spike-based machine intelligence with neuromorphic computing. *Nature*, 575(7784), 607–617. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1677-2>
- Schmidt-Nielsen, K. (1997). *Animal physiology: Adaptation and environment* (5th ed.). Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Singh, K. R., & Dash, S. (2023). Early detection of neurological diseases using machine learning and deep learning techniques: A review. In A. Abraham, S. Dash, S. K. Pani, & L. García-Hernández (Eds.), *Artificial Intelligence for Neurological Disorders* (pp. 1–24). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98998-1.00010-0>
- Theunissen, F., & Miller, J. P. (1995). Temporal encoding in nervous systems: A rigorous definition. *Journal of*

Computational Neuroscience, 2(2), 149–162.
<https://doi.org/10.1007/BF00961885>

Vandergriendt, C., & Zimlich, R. (2025, 1 Ağustos). *An Easy Guide to Neuron Anatomy with Diagrams*. Healthline.
<https://www.healthline.com/health/neurons>

Victor, J. D. (2000). How the brain uses time to represent and process visual information. *Brain Research*, 886(1–2), 33–46. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02940-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02940-9)

Wood, J. D. (2008). Enteric nervous system: Reflexes, pattern generators and motility. *Current Opinion in Gastroenterology*, 24(2), 149–158.
<https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f56125>

HİSSEDİLEN GERÇEKLİK: ALGISAL SÜREÇLERİN NÖROBİYOLOJİK HARİTASI

Cemile AVCI AKAN¹

1. GİRİŞ

Gerçeklik, insan zihninin dış dünyadan aldığı girdilerin tıpatıp dışavurumu değil, beynin karmaşık işlevlerinin sonucunda yeniden oluşan bir durumdur (Gregory, 1997; Frith, 2007). Algı, bu yeniden oluşum sürecinin odak noktasında görev almasından dolayı insan beyni çevresel girdileri sadece pasif olarak değerlendirmez. Girdileri seçer, anlamlandırır ve öngörüler yolu ile şekillendirir (Clark, 2013; Friston, 2010). Bu bağlamda “gördüğümüz” ya da “hissettiğimiz” şey, dış dünyadan fiziksel özellikleri doğrudan değil, sinir sisteminin bu girdilere yüklediği içsel betimlemelerden oluşur (Purves vd.; 2015). Algı, yıllar boyunca hem nörobilimin hem de felsefenin temel araştırma alanı haline gelmiştir. Felsefe bilimi açısından bir çok bilim insanı, hissedilen gerçekliğin ne ölçüde temsil ettiğini araştırmış; modern nörobilim de bu araştırmayı sinaptik devreler, plastisite ve bilişsel öngörü seviyesine çıkarmıştır (Dehaene ve Changeux, 2011). Böylelikle “gerçeklik algısı”, sadece bilişsel bir işlev değil, biyofiziksel bir olgu olarak da araştırılmaktadır (Pessoa, 2014). İnsan beyni, dış dünyadan gelen sürekli değişebilen duyuşsal girdileri anlamlı hale getirmek için aşamalı olarak kullanan bir sistemdir. Alt düzey kortikal bölgelerde temel nitelikleri değerlendirirken; üst düzey kortikal bölgeler gelen bilgiyi bağlamsal ve kavramsal seviyede birleştirir (Mountcastle, 1997;

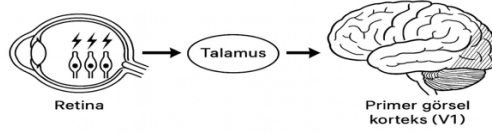
¹ Öğretim Görevlisi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Alaçam meslek Yüksekokulu, Büro Hizmetleri ve Sekreterlik Bölümü, cemile_avci@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-8436-438X.

Kandel, Schwartz, ve Jessell, 2013). Çok katmanlı ve karmaşık olan bu yapı, beynin aynı anda hem veri algılayıcı hem de değerlendirici görevini üstlenir. Algı işlevi, duyuşal girdinin tek yönlü aktarımı değil, geri beslemeli (top-down) ve ileri beslemeli (bottom-up) işlevlerinden oluşur. Bu çift yönlü bilgi alışverişi, beynin hem geçmiş yaşanmışlıkta kaynaklı beklentilerini hem de ana bağlı duyuşal girdileri birleştirerek dış dünyayı yorumlayabilmesini sağlar (Friston, 2012; Clark, 2013). Gelişmekte olan nörogörüntüleme yöntemleri (örneğin fMRI, DTI ve MWI), bu işleyişin sinirsel temsillerini incelemeye olanak sağlar (Byanju vd., 2025). Bilhassa hipokampus ve entorhinal korteks, algısal koşul meydana getirme ve epizodik belleğin ortaya çıkmasında çift yönlü bir görev alır (Eichenbaum, 2017; Lavenex ve Amaral, 2000).

Bu çalışmada, algı, dikkat ve bellek işlevlerinin nörobiyolojik bakımdan ele alarak gerçeklik deneyiminin beyinde nasıl oluştuğunu ifade etmektir. Özellikle hipokampus, prefrontal ve parietal ağlar arasındaki etkileşimlerin “hissedilen gerçeklik” kavramını nasıl şekil aldığını, nörofizyolojik ve bilişsel seviyede açıklamaya çalışılacaktır. Bu bağlamda çalışma, duyuşal girdilerin sadece pasif olarak şekillendirilmediği; tam tersine, beynin tahminsel modelleri (predictive coding) vasıtasıyla sürekli yeniden anlamlı halde getirildiğini vurgular. Buna ek olarak, dikkat yapılarının seçici filtreleme fonksiyonu ve belleğin geçmiş yaşanmışlıklarla oluşturduğu dinamik etkileşim, bireysel gerçeklik algısının sürekliliğini anlamak bakımından değerlendirilecektir. Böylelikle bu bölüm, algı–dikkat–bellek ekseninde beyindeki bütünleşik ağların hissedilen gerçeklik üzerindeki görevini çok boyutlu bir nörobiyofiziksel perspektifte ele almayı hedeflemektedir (Friston, 2010; Posner ve Petersen, 1990; Squire ve Zola-Morgan, 1991).

2. ALGININ NÖRAL TEMSİLİ: DUYUSAL KODLAMA-DAN FARKINDALIĞA

Algı, çevresel uyarıcıların beş duyu organımız aracılığıyla alınıp sinir sistemine aktarılmasıyla başlar. Bu süreç sadece biyofiziksel bir sinyal iletimi olarak düşünülmemelidir. Her uyarı, sinir sisteminde seçici bir şekilde kodlanır, dönüştürülür ve anlamlandırılır (Kandel, Schwartz ve Jessell, 2013). Örneğin görme yapısında, retina fotoreseptörleri ışık enerjisini elektriksel potansiyellere dönüştürürken, bu bilgi talamus vasıtasıyla primer görsel kortekse (V1) taşınır (Hubel ve Wiesel, 1962). Bu sistem sinirsel bir örüntü gösterimidir. Bu sisteme ilişkin basit bir gösterim Şekil-1 sunulmuştur. Duyusal bilgilerin ilk kodlamadan sonra üst düzey bölgelerine iletimi, beynin aşamalı bilgi işleme yapısını ifade eder (Mountcastle, 1997). Alt düzey alanlar “ne var?” sorusuna dönür oluştururken, üst düzey alanlar “ne anlama geliyor?” sorusunu cevaplar. Bu bilgi akışı tek yönlü değildir; üst düzey kortikal alanlardan gelen geri besleme sinyalleri, alt düzey alanlardaki faaliyetleri aralıksız organize eder (Engel, Fries, & Singer, 2001). Bu bağlantı, algının sadece duysal veriyle değil, bağlama, beklenti ve öğrenilmiş örüntülerle de açıklanmasını destekler (Friston, 2010; Kok vd., 2012). Nöral bağlantıların oluşumu, nöron topluluklarının eş zamanlı nöral aktivasyon ile ilişkilidir. Bu durum “nöronal senkronizasyon hipotezi” olarak ifade edilir ve beynin farklı alanlarının zamanlama temelli etkinleşmesinin, bilinçli farkındalığın biyofiziksel temeli olabileceğini ortaya koyar (Singer, 1999; Fries, 2005). Algısal uyum, farklı duysal sistemlerden aktarılan bilgilerin çoklu temsili kortikal alanlarda bir araya gelmesiyle meydana gelir (Calvert, 2001; Stein ve Stanford, 2008). Bu noktada hipokampus, entorhinal ve parahipokampal bölgeler algısal bilginin bağlamsal belleğe dönüştürülmesi bakımından kritik bir öneme sahiptir (Eichenbaum, 2017; Lavenex ve Amaral, 2000).



Şekil 1. Görsel bilgi işleme yolunun temel bileşenleri

Kandel vd., 2013

3. BEYİNDE GERÇEKLIK İNŞASI: HİPOKAMPUS, PREFRONTAL VE PARİETAL AĞLAR

Gerçeklik deneyimi, yalnızca çevreyi görmek veya duymaktan ziyade, beynin içsel modeller arasında dengeyi kurarak “olanlar gerçek ve ben buradayım” duygusunu ürettiği bir süreçtir (Friston, 2010; Seth, 2014). Gerçeklik deneyimine ilişkin görsel Şekil-2 de verilmiştir. Bu süreç, hem yaşanmışlıklar hem de beklentilerin nörodinamik temsiller vasıtasıyla algısal çevre bilgisi anlam kazanır (Clark, 2013). Beyin, sürekli olarak duysal tahminler üretir ve bu tahminlerle gelen uyarılar arasındaki farkı, en aza indirmeye çalışır (Rao ve Ballard, 1999). Böylelikle “gerçeklik”, sabit bir dış dünyanın temsili değil, sürekli değişen bir model güncellenmenin sonucudur (Hohwy, 2013).



Şekil 2. Gerçeklik inşasında beyin ağlarının etkileşimi

(Seth & Friston, 2016)

Bu işleyişte hipokampus, algısal girdilerin bağlamsal çerçeveye yerleştirilmesinde kritik bir öneme sahiptir (Eichenbaum, 2017). Medial temporal lobda yer alan hipokampal formasyon, öğrenme, bellek, mekansal yönelim ve bağlamsal işleme gibi süreçlerde önemli bir yeri olan nöral sistemler topluluğudur (O’Keefe ve Nadel, 1978). Hipokampal ve parahipokampal ağ tarafından yürütülen “epizodik bağlamlştırma”, gerçekliğin devamlılığından sorumludur. Bir kafedeki müziğin sesi, karşımızda oturan kişinin yüzü gibi ifadeler hipokampal devreler vasıtasıyla nöral haritalama sistemi üzerine aktarılır (Maguire vd., 2000). Bu bağlamda hipokampus, sadece geçmişti hatırlamakla değil, aynı zamanda “şu anda neyin gerçek olduğunu” belirlemekle de bağlantılıdır (Schacter vd., 2012).

Prefrontal korteks (PFC); hipokampal verilerinin sıralanması ve düzenlemesinden sorumludur. Özellikle dorsolateral PFC; bir görevi yerine getirmek için plan yaparken ya da hatırlaman gereken bilgileri geçici olarak akılda tutarken, ventromedial PFC; karar verme aşamasında sadece mantığı değil, duygusal yaşanmışlıkları da dikkate aldığında çalışan sistemlerdir (Miller ve Cohen, 2001; Simons ve Gilbert, 2017). PFC, hipokampal temsillerden gelen bağlamı kullanarak duygusal bilgiler arasında anlamlı bir hiyerarşi oluşturur; böylelikle birey “neye inanacağını” veya “neyi gerçek kabul edeceğini” netleştirir (Fuster, 2015). Bu sistem, algısal karar verme işlevlerinde de önemli bir yere sahiptir; örneğin belirsiz veya çelişkili uyaranlar geldiğinde, prefrontal devreler algının iç tutarlılığını korumayı devam ettirir (Summerfield & Koechlin, 2008).

Parietal ağlar, özellikle dorsal dikkat ağı ve ventral dikkat ağı ile yakından ilişkilidir; duygusal bilgiyi mekansal ve bilişsel temsillere uyarlayan yapıdır (Culham ve Kanwisher, 2001; Andersen ve Cui, 2009). Bu bölgeler, görsel, vestibüler ve somatosensoriyel girdileri senkronize ederek beden ile çevre

arasında bir köprü görevi üstlenmektedir (Seren ve Huang, 2014). Parietal aktivite bozulduğunda dikkat, mekansal farkındalık, algısal bütünlük işlevleri senkronize bir şekilde hareket etmez (Blanke ve Arzy, 2005). Özetle PPC, “beynin pusulası” olarak ifade edilebilir.

Hipokampus, medial temporal lobunda (şakak lobunun iç kısmında) yer alan prefrontal ve parietal bölgeler arasındaki iletişimi sağlayan ve bulunduğu konum itibarıyla duyu ve bilişsel ağlarla etkileşimi mümkün kılar (Ranganath ve Ritchey, 2012). Hipokampus durumsal bilgileri sağlar, PFC bu bilgileri yorumlar ve parietal ağlar onu bedensel mekân ile ilişkilendirir. Bu bağlam, hem epizodik hatıraların yeniden inşasında hem de şu anda deneyimlenen gerçekliğin sürekliliğinde görev almaktadır (Eichenbaum, 2017; Buckner ve DiNicola, 2019). Modern fMRI çalışmalarında bu ağın dinamik etkileşiminin, bilinçli farkındalık seviyeleriyle güçlü şekilde birbiriyle bağlantılı olduğu sunulmuştur (Demertzi vd., 2019).

Bu bağlamda, beyin gerçekliği pasif olarak algılamaz; hipokampal-prefrontal-parietal etkileşimlerle sürekli olarak üretir. Hissedilen gerçeklik, geçmiş deneyimlerin (hipokampal), geleceğe yönelik öngörülerin (prefrontal) ve mekânsal bağlamın (parietal) etkileşimiyle biçimlenen bütünlük bir nörodinamik sistem olarak açıklanabilir (Seth ve Friston, 2016). Gerçeklik, böylelikle sinirsellik bağlantılı olmaktan ziyade, insan beyninin kendi içsel yapısının temsili ile dış dünyayla etkileşiminden doğan aktif bir çıkarım olarak ifade edilir.

4. TAHMİNSEL BEYİN VE ALGI YANILSAMALARI

İnsan beyni, dünyayı yalnızca dış duyuyla değil, içsel modeller aracılığıyla anlamlandırır. Modern nörobilim, beynin pasif bir alıcı değil, aktif bir yorumlayıcı olduğunu iddia eder

(Friston, 2010; Clark, 2013). Bu yaklaşıma göre algı, dış dünyadan aktarılan girdilerin doğrudan temsili değil, beynin geçmiş deneyimlere dayanarak oluşturduğu öngörülerle sürekli karşılaştırılması sürecidir. Beyin, beklediği duyuşsal veya bilişsel girdiler ile gerçek girdiler arasındaki fark sinyali oluşur. Oluşan fark sinyalini tahmin hatası (prediction error) olarak işler (Rao ve Ballard, 1999). Bu fark sinyali, öğrenmenin nörobiyolojik temeli olarak işlev görür. Beyin, tahmin hatasını her döngüde azaltarak çevreye ilişkin giderek daha hassas içsel modeller oluşturur (Friston, 2012). Bu ifade, tahminsel kodlama (predictive coding) olarak bilinir ve algının nasıl esnek, hızlı ve bağlama duyarlı olduğunu ortaya koyar (Spratling, 2017). Tahminsel kodlamalar sadece duyuşsal süreçlerle sınırlı değildir; dikkat, bellek ve farkındalık gibi daha üst düzey bilişsel işleyişlerde de etkin görev alır (Feldman ve Friston, 2010; Bar, 2007). Fakat bu sistemin hem güçlü yanı hemde zayıf yönüdür. İnsan beyni yanlış tahminde bulunduğunda, algısal sapmalar meydana gelir. Görsel algısal sapmalar, beynin eksik ya da belirsiz bilgiyi en olası durumla tamamlamasından ortaya çıkar (Gregory, 1997; Purves vd., 2015). Aynı şekilde, halüsinasyonlar da beynin içsel örüntülerin duyuşsal girdi olmadan aşırı etkinleşmesinden meydana gelir (Sterzer vd., 2018). Nörofizyolojik seviyede, bu işlevler kortikal yapılar arasında çift yönlü bilgi aktarımıyla oluşur. Alt düzeydeki bölgeler “girdi temelli” bilgi aktarırken, üst düzey bölgeler bu bilgiyi model temelli biçimde anlamlandırır (Bastos et al., 2012). Bu etkileşimde, gama bandı (30–80 Hz) osilasyonları “aşağıdan yukarı” bilgi akışını; beta bandı (13–30 Hz) ise “yukarıdan aşağı” tahmin sinyallerini aktarır (Fries, 2005). Dolayısıyla tahminsel beyin modeli sadece bilişsel bir temsili anlatım değil, gerçek bir nöral iletişim mimarisi olarak ele alınmalıdır (Keller ve Mørch-Flogel, 2018).

5. ALGI, DIKKAT VE BELLEK ETKİLEŞİMİNİN BÜTÜNSSEL MODELİ

Nöral düzeyde algı, duyuşal reseptörlerden (örneğin retina, iç kulak, deri) gelen elektriksel sinyallerin talamustan kortekse iletilmesi, burada modüler beyin alanlarında (örneğin V1, A1, S1) çözülmesi ve parietal, prefrontal ve hipokampal ağlarda bütünleştirilmesiyle meydana gelir (Awh, Vogel ve Oh, 2006; Chun ve Turk-Browne, 2007). Dikkat, dağıtılmış ağ sistemidir ve dikkatin nörobiyolojik etkileşimleri büyük kısmı prefrontal ve parietal korteksler arasındaki etkileşime dayanır. Bu iki bölge, beynin “öncelik ağı” olarak tanımlanan dorsal dikkat ağını meydana getirir (Buschman ve Miller, 2007). Dikkat, hem bilgi girişini filtreleyen bir sistem hem de bellek kodlamasının biyolojik düzenleyicisi olarak faaliyet gösterir (Paller ve Wagner, 2002). Örneğin, dikkat altında öğrenilen bir görsel temsil, hipokampal nöronlarda daha kuvvetli sinaptik bağlantılar meydana getirir; bu süreç uzun süreli potansiyasyon (LTP) sistemleriyle güçlendirilir (Bliss & Collingridge, 1993). Bellek ise, algısal bilginin zamana ve bağlama göre yeniden koordine edilmesini sağlar. Özellikle hipokampus, algısal girdileri epizodik bir yapı içinde birleştirerek “ne”, “nerede” ve “ne zaman” bilgilerini birleştirir (Eichenbaum, 2017; Yonelinas, 2013). Entorhinal ve perirhinal korteksler, duyuşal bilginin kategorik ve semantik yönlerini işlerken; parahipokampal bölge mekansal sahnelerin ve bağlamsal ilişkilerin işlenmesinde önemli rol oynar (Lavenex ve Amaral, 2000). Bu sistemler, algının sadece şu ana değil, geçmiş deneyimlere ve geleceğe yönelik öngörülere dayalı olarak işlenmesini mümkün kılar (Ranganath & Ritchey, 2012). Sonuç olarak, bellek sistemi sadece hatırlama işlevinden sorumlu değil, aynı zamanda algıya yön veren aktif bir tahmin kaynağına evrilir (Bar, 2007). Bu işlevlerin kesişiminde ortaya çıkan sistem, modern nörobilimde bütünsel bilişsel ağ modeli olarak ifade edilir (Dehaene ve Changeux, 2011).

Prefrontal korteks, bu sistemin “yönetici alanı” olarak algısal, emosyonel ve belleğe ilişkin süreçleri organize eder. Dikkat, bellek ve algı etkileşimi aynı zamanda bilişsel rezerv ve nöral plastisite bakımından da belirleyici bir rol oynar. Özellikle öğrenme, egzersiz ve çevresel zenginleşme gibi etkenler, hipokampal ve prefrontal bağlantıların güçlenmesini sağlayarak bu üçlü sistemin direnç artışına yol açar (Cotman ve Berchtold, 2002; Voss vd., 2013). Bu bulgu, algının sadece genetik bir özellik olmadığını, deneyimle şekillenen bir biyofiziksel potansiyelidir.

6. SONUÇ

Algı, insan beyninin çevresiyle kurduğu en temel bilişsel sistemdir. Fakat bu sistem, çevrenin pasif bir yansıması değil, aktif bir nörobiyolojik oluşumdur (Friston, 2010; Clark, 2013). Beyin, duyuşal girdileri sadece almakla kalmaz, onları yaşanmışlıklarla ve zihinsel temsillerden geçirerek yorumlar. Bu yorumlama süreci, tahminsel kodlama, dikkat düzenlemesi ve bellek bağlamsallaştırmasının kesişiminde oluşur (Eichenbaum, 2017; Dehaene ve Changeux, 2011). Bu bağlamda, “gerçeklik” duyuların kaydı değil; beynin bu kayıtları sürekli olarak yeniden yazma şeklidir (Pessoa, 2014). Hissedilen gerçeklik böylece, nörobiyolojik bir işlevsellikten fazlasıdır. İnsanın öznel dünyasını kurgulama yetisinin biyofiziksel ve bilişsel altyapısını ifade eder.

KAYNAKÇA

- Andersen, R. A., & Cui, H. (2009). Intention, action planning, and decision making in parietal–frontal circuits. *Neuron*, 63(5), 568–583. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.08.028>
- Awh, E., Vogel, E. K., & Oh, S. H. (2006). Interactions between attention and working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(2), 49–54.
- Bar, M. (2007). The proactive brain: Using analogies and associations to generate predictions. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(7), 280–289.
- Bastos, A. M., Usrey, W. M., Adams, R. A., Mangun, G. R., Fries, P., & Friston, K. J. (2012). Canonical microcircuits for predictive coding. *Neuron*, 76(4), 695–711.
- Blanke, O., & Arzy, S. (2005). The out-of-body experience: Disturbed self-processing at the temporo-parietal junction. *Neuroscientist*, 11(1), 16–24. <https://doi.org/10.1177/1073858404270885>
- Bliss, T. V. P., & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407), 31–39.
- Buckner, R. L., & DiNicola, L. M. (2019). The brain’s default network: Updated anatomy, physiology and evolving insights. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(10), 593–608. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0212-7>
- Buschman, T. J., & Miller, E. K. (2007). Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science*, 315(5820), 1860–1862.

- Byanju, R., Klein, S., Cristobal-Huerta, A., Hernandez-Tamames, J. A., & Poot, D. H. J. (2025). Myelin water imaging from accelerated 3D-GRASE acquisitions using subspace constrained reconstruction. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine (MAGMA)*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10334-025-01276-w>
- Calvert, G. A. (2001). *Crossmodal processing in the human brain: Insights from functional neuroimaging studies*. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(8), 559–570. <https://doi.org/10.1038/35086012>
- Chun, M. M., & Turk-Browne, N. B. (2007). *Interactions between attention and memory*. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(2), 177–184. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.03.005>
- Clark, A. (2013). Whatever next? Predictive brains, situated agents, and the future of cognitive science. *Behavioral and Brain Sciences*, 36(3), 181–204. <https://doi.org/10.1017/S0140525X12000477>
- Cotman, C. W., & Berchtold, N. C. (2002). Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences*, 25(6), 295–301.
- Culham, J. C., & Kanwisher, N. G. (2001). Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(2), 157–163. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00191-4)
- Dehaene, S., & Changeux, J. P. (2011). Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*, 70(2), 200–227.
- Demertzi, A., Antonopoulos, G., Heine, L., Voss, H. U., Crone, J. S., De Los Angeles, C., ... & Laureys, S. (2019).

- Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. *Brain*, 138(9), 2619–2631. <https://doi.org/10.1093/brain/awv169>
- Eichenbaum, H. (2017). On the integration of space, time, and memory. *Neuron*, 95(5), 1007–1018. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.036>
- Engel, A. K., Fries, P., & Singer, W. (2001). *Dynamic predictions: Oscillations and synchrony in top-down processing*. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(10), 704–716. <https://doi.org/10.1038/35094565>
- Feldman, H., & Friston, K. J. (2010). *Attention, uncertainty, and free-energy*. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 215. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00215>
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: Neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(10), 474–480.
- Friston, K. (2010). The free-energy principle: A unified brain theory? *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 127–138. <https://doi.org/10.1038/nrn2787>
- Frith, C. D. (2007). The social brain? *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 362(1480), 671–678.
- Fuster, J. M. (2015). *The prefrontal cortex* (5th ed.). Academic Press.
- Gregory, R. L. (1997). Knowledge in perception and illusion. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 352(1358), 1121–1128.
- Hohwy, J. (2013). *The predictive mind*. Oxford University Press.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1962). *Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual*

- cortex. Journal of Physiology*, 160(1), 106–154.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1962.sp006837>
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2013). *Principles of neural science* (5th ed.). New York, NY: McGraw-Hill.
- Keller, G. B., & Mrsic-Flogel, T. D. (2018). *Predictive processing: A canonical cortical computation. Neuron*, 100(2), 424–435.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.003>
- Kok, P., Jehee, J. F. M., & de Lange, F. P. (2012). *Less is more: Expectation sharpens representations in the primary visual cortex. Neuron*, 75(2), 265–270.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.034>
- Lavenex, P., & Amaral, D. G. (2000). *Hippocampal–neocortical interaction: A hierarchy of associativity. Hippocampus*, 10(4), 420–430. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2000\)10:4<420::AID-HIPO8>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2000)10:4<420::AID-HIPO8>3.0.CO;2-5)
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(8), 4398–4403.
<https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167–202.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- Mountcastle, V. B. (1997). *The columnar organization of the neocortex. Brain*, 120(4), 701–722.
<https://doi.org/10.1093/brain/120.4.701>

- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford, UK: Clarendon Press.
- Pessoa, L. (2014). Understanding brain networks and brain organization. *Physics of Life Reviews*, 11(3), 400–435.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25–42.
<https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S., & White, L. E. (2015). *Neuroscience* (6th ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- Ranganath, C., & Ritchey, M. (2012). Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(10), 713–726.
<https://doi.org/10.1038/nrn3338>
- Rao, R. P. N., & Ballard, D. H. (1999). *Predictive coding in the visual cortex: A functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects*. *Nature Neuroscience*, 2(1), 79–87. <https://doi.org/10.1038/4580>
- Schacter, D. L., Addis, D. R., & Buckner, R. L. (2012). *Remembering the past to imagine the future: The prospective brain*. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), 657–661. <https://doi.org/10.1038/nrn2213>
- Sereno, M. I., & Huang, R.-S. (2014). *Multisensory maps in parietal cortex*. *Current Opinion in Neurobiology*, 24(1), 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.08.014>
- Seth, A. K., & Friston, K. J. (2016). Active interoceptive inference and the emotional brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371(1708), 20160007.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0007>

- Singer, W. (1999). *Neuronal synchrony: A versatile code for the definition of relations?* *Neuron*, 24(1), 49–65.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80821-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80821-1)
- Simons, J. S., & Gilbert, S. J. (2017). *Brain mechanisms supporting metacognition.* *Annual Review of Psychology*, 68, 159–186. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010416-044011>
- Spratling, M. W. (2017). *A review of predictive coding algorithms.* *Brain and Cognition*, 112, 92–97.
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2015.11.003>
- Stein, B. E., & Stanford, T. R. (2008). *Multisensory integration: Current issues from the perspective of the single neuron.* *Nature Reviews Neuroscience*, 9(4), 255–266.
<https://doi.org/10.1038/nrn2331>
- Sterzer, P., Adams, R. A., Fletcher, P., Frith, C., Lawrie, S. M., Muckli, L., Petrovic, P., Uhlhaas, P., Voss, M., & Corlett, P. R. (2018). *The predictive coding account of psychosis.* *Biological Psychiatry*, 84(9), 634–643.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.05.015>
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253(5026), 1380–1386.
<https://doi.org/10.1126/science.1896849>
- Summerfield, C., & Koechlin, E. (2008). A neural representation of prior information during perceptual inference. *Neuron*, 59(2), 336–347.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.05.021>
- Voss, J. L., Bridge, D. J., Cohen, N. J., & Walker, J. A. (2013). *A closer look at the hippocampus and memory.* *Nature Neuroscience*, 16(7), 728–735.
<https://doi.org/10.1038/nn.3404>

Yonelinas, A. P. (2013). *The hippocampus supports high-resolution binding in the service of perception, working memory and long-term memory. Behavioural Brain Research*, 254, 34–44.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.05.030>

VOLTAGE-GATED SODIUM CHANNELS IN EPILEPSY

Fümet Duygu ÜSTÜNDAĞ¹

Tuğçe Yaşar KÜÇÜK²

1. INTRODUCTION

Epilepsy is a complex neurological disease characterized by recurrent seizures resulting from abnormal, hypersynchronous electrical activity and discharges in nerve cells in the brain. According to the International League Against Epilepsy (ILAE), epilepsy is defined as "at least two unprovoked (or reflex) seizures more than 24 hours apart; an overall risk of recurrence of at least 60% after two unprovoked seizures within ten years of one unprovoked (or reflex) seizure; or a diagnosis of an epilepsy syndrome." (Fisher et al., 2014). Epileptic seizures can present with various symptoms, including motor, cognitive, sensory, or autonomic.

The etiology of epilepsy is quite heterogeneous; in addition to genetic, structural, metabolic, and immunological factors, ion channel dysfunction resulting from mutations stands out as one of the most important known pathophysiological mechanisms of the disease. Voltage-gated sodium channels (VGSCs) are particularly responsible for the formation and propagation of action potentials in neuronal cells (Agbo et al.,

¹ Department of Biophysics, Faculty of Medicine, Ağrı İbrahim Çeçen University, Ağrı, Turkey, fdustundag@agri.edu.tr, ORCID: 0000-0001-5290-8924.

² Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Ağrı İbrahim Çeçen University, Ağrı, Turkey, e-mail: tkucuk@agri.edu.tr, ORCID: 0000-0002-0092-1032.

2023). Mutations in genes encoding ion channels lead to disruption of cellular electrical conduction, and this mechanism underlies many neurological diseases, including epilepsy, a mechanism defined as "channelopathy."

Majority of gene alterations that are implicated in epilepsy have been found to occur in the SCN gene family, which codes for VGSCs. Gene alterations in the genes Nav1.1 (*scn1a*), Nav1.2 (*scn2a*), and Nav1.6 (*scn8a*) are specifically represented in a variety of epileptic syndromes, including Dravet syndrome. Mutations in the Nav1.3 (*scn3a*), Nav1.7 (*scn9a*), and Nav1.1 β (*scn1b*) genes, while less well-documented, are increasing. Studies also provide further evidence of the presence of disease-causing variants of the sodium channel genes, and thus, the mutations are clinical relevant targets for the treatment of epilepsy (Wengert et al., 2024).

Mode of action of a number of the existing antiepileptic medications, including phenytoin, carbamazepine, lamotrigine, and oxcarbazepine, involves facilitating the inactivation of voltage-gated sodium channels (Agbo et al., 2023). It implies that voltage-gated sodium channels are not merely paramount in the pathophysiologic processes of epilepsy but also in treating it.

Epilepsy may be classified as a "channelopathy" as gene or functional modifications of VGSCs cause electrical dysregulation of neuronal networks, which give the biophysical background to epileptic seizures. It will be important to gain a more complete understanding of the structural and kinetic characteristics of these channels in order to identify the molecular disease mechanisms as well as identify novel therapeutic objectives of refractory epilepsies. This section has the objective of analyzing the structural and functional characteristics, gene mutations, biophysical characteristics, and potential therapeutic application of VGSCs in epilepsy.

2. STRUCTURE OF VOLTAGE-GATED SODIUM CHANNELS

Voltage-gated sodium channels (VGSCs) are expressed in both peripheral and central nervous systems (PNS and CNS) as well as in skeletal and heart muscles (Huang et al., 2017). Most Nav channels are transmembrane protein complexes that are primarily instrumental in initiating and transmitting action potentials (APs) due to depolarization of the membrane. Proper functioning of these channels serves to enable quick electrical conduction in the nervous system and physiological integrity of neuron networks. Coordinated functioning among the structural components, gate mechanisms, and biophysical characteristics of these channels serves to enable correct ordered electrical conduction throughout the CNS (Khonza et al., 2025). Genetic modifications or functional alterations among channel subtypes serve as the cornerstone of epilepsy pathophysiology, as they induce hyperexcitability among neuron circuits. Neuronal hyperexcitability, which serves to be crucial to the manifestation of various neurological diseases, including epilepsy, serves to arise as a consequence of functional or structural anomalies among VGSCs (Wengert et al., 2024).

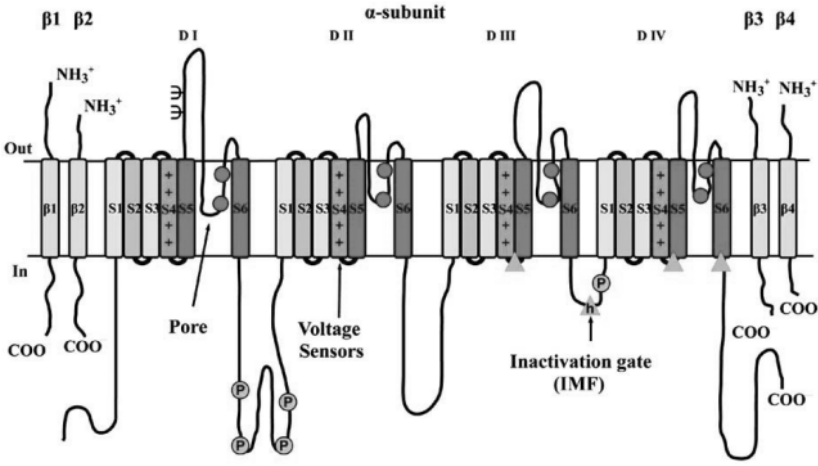
2.1. General Structure of the Channel

Voltage-gated Na⁺ channel has an α (alpha) subunit and a β (beta) subunit or, occasionally, more than one β subunit. Na⁺ channel's α -subunit, having a molecular mass of nearly 260 kDa and a molecule consisting of nearly 1700-2000 amino acid residues, serves as the primary conductive structure. It contains a single polypeptide that is organized into four homologous units (DI–DIV), and each has 6 transmembrane proteins (S1–S6). S4, consisting of positively charged amino acid residues, serves as a voltage-sensing molecule; it changes its conformation when there are shifts in membrane potential, thereby triggering the channel

to become conductive. S5–S6 segments have the pore component of the channel and are crucial for ion selectivity (Figure 1, (Andavan & Lemmens-Gruber, 2011)), (Kaplan et al., 2016; Mackieh et al., 2021). There are certain amino acid sequences that are present in this region and have selective permeability and therefore make Na^+ ions permeable but exclude other ions (for example, K^+ or Ca^+) from passing.

Regions DIII–DIV, which are found in the intracellular junction between the four domains, contain the three-amino acid motif IFM (isoleucine-phenylalanine-methionine), commonly known as the "inactivation gate." This region, among others, promotes rapid inactivation by turning off ion flow shortly after channel opening, that is, it closes after voltage-dependent activation. This role prevents the channel from remaining open for a long time and thus preventing too much Na^+ entry. Though the α -subunit alone is enough to give a functional channel, it, along with a single or more auxiliary β -subunits ($\beta 1$ – 4), controls the biophysical properties of the channel.

The β -subunits ($\beta 1A$, $\beta 1B$, $\beta 2$ – $\beta 4$) are glycoproteins and interact with the α -subunit through non-covalent ($\beta 1$ or $\beta 3$) or disulfide bonds ($\beta 2$ or $\beta 4$). *scn1b* codes for $\beta 1A$ and $\beta 1B$, and *scn2b*–*scn4b* code for $\beta 2$ – $\beta 4$, respectively (Brackenbury & Isom, 2011). Each of the subunits is involved in cell membrane localization, voltage dependence regulation, kinetic characteristics modulation, and regulation of interactions between cells. β -subunits, in general, account for physiological diversity since they regulate channel distribution as well as threshold for excitability in heterogenous cells (Bouza & Isom, 2018).



Şekil 1. A schematic representation of VGSC showing all 4 domains (DI-DIV) of the alpha-subunit and four beta subunits (Andavan & Lemmens-Gruber, 2011).

2.2. Epilepsy-Related Na⁺ Channel Subtypes

Ten genes encoding the α -subunit in Na⁺ channels have been identified in humans: *scn1a* through *scn5a* encode Nav1.1-Nav1.5 proteins, respectively, while *scn8a* through *scn11a* encode Nav1.6-Nav1.9 proteins, respectively. Nax, which is encoded by *scn7/6a*, has a structural homology to other subtypes of sodium channels, activation by alterations in sodium levels, and physical association with the sodium-potassium ATPase (Noda & Hiyama, 2015). Sodium channel subtypes have distinct distributions and functions in the central and peripheral nervous systems. Specifically, Nav1.1, Nav1.2, and Nav1.6 are significant contributors to the phenomenon of epileptogenesis (Meisler et al., 2021).

scn1a encodes the alpha subunit of the Nav1.1 channel, which maps to chromosome 2q24.3. Nav1.1 (*scn1a*) has been highly concentrated in GABAergic inhibitory cerebellar and hippocampal neurons. Loss-of-function mutations of this channel severely suppress sodium currents and action potential firing of

GABAergic inhibitory cells, and it has the highest clinical relevance among epilepsy channels, and it causes severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile epileptic encephalopathies, including Dravet syndrome, ataxia, and consequent cognitive impairment (Li et al., 2025; Menezes, 2020)

scn2a encodes the voltage-gated Na⁺ channel subunit Nav1.2, which has been demonstrated to be required for the creation and forward and backpropagation of action potentials including in cerebral cortical excitatory glutamatergic neurons 4 and expresses highly throughout life. Mutation in *scn2a* has been implicated in a spectrum of developmental impairment from autism spectrum disorder (ASD) to self-limited neonatal epilepsy and developmental and epileptic encephalopathy (DEE). In patients affected by seizures, *scn2a* does not exhibit sharply delineated phenotypes, compared to *scn1a* and *scn8a*. Almost exclusively expressed in the excitable neurons during developmental stages, the variant of Nav1.2 (*scn2a*), however, is substituted later by Nav1.6 as the maturation proceeds (Li et al., 2025).

scn3a recodes type 3 voltage-gated Na⁺ channel a subunit, namely Nav1.3, which is localized to human chromosome 2q24, as a gene cluster with *scn1a* and *scn2a*. K354Q was the initial Nav1.3 epilepsy-associated mutation described that possessed detrimental electrophysiological changes (Holland et al., 2008).

scn8a encodes type 8 VGSC Nav1.6 subunit, which maps to chromosome 12q13. The Nav1.6 (*scn8a*) subunit is enriched in nodes of ranvier in adult neurons, allowing for the efficient propagation of action potentials. The initial heterozygous missense mutation of *scn8a*, located in the gene Nav1.6, was discovered as a result of whole-genome sequencing of a patient having the clinical presentation of severe epileptic encephalopathy and early-onset seizures, autism features,

intellectual disability, and ataxia (Ademuwagun et al., 2021; Hussain et al., 2016; Talwar & Hammer, 2021; Zhang et al., 2019). Since that initial discovery, more than 100 *scn8a* pathogenic variants have been identified in individuals affected by epilepsy. Most *scn8a* variants identified to date have been identified among epilepsy patients. It has been observed that missense mutations in *scn8a* (*scn1a*^{+/-} heterozygous) can mitigate epilepsy symptoms (Ademuwagun et al., 2021).

Also, in addition to the noted lack of expression of the Nav1.1 gene in inhibitory neurons, a decreased expression of Nav1.6 may also be witnessed. Studies have shown that a reduction of *scn8a* expression in cortical excitatory neurons may have the potential to lower the activity of seizures (Makinson et al., 2017). Alternatively, a decreased expression of *scn8a* in the thalamic reticular nucleus (RT) has been implicated in the occurrence of absence seizures.

3. BIOPHYSICAL PROPERTIES OF VGSC

The function of VGSCs is defined by biophysical parameters that respond sensitively to dynamic changes in the neuronal membrane potential. These parameters determine when the channel opens and closes, the rate of ion conduction, and therefore the shape of the action potential.

3.1. Gating Mechanisms: Activation, Inactivation, and Reactivation

The biophysical behavior of VGSCs is defined by three main gating mechanisms: activation, inactivation, and reactivation. VGSCs are sensitive to changes in cell membrane potential. While the resting potential is generally around -70 mV, the probability of channel opening increases when a threshold potential of around -55 mV is reached. This threshold depends on

the action of voltage sensors (particularly the positively charged amino acids located in the S4 segment) in the channel's "gating" region. During depolarization, the S4 segments migrate outward; this mechanical action opens the channel pore, resulting in the rapid influx of Na^+ ions, and the membrane potential shifts rapidly toward positive values. In the inactivation mechanism, ion flow ceases within milliseconds of the channel opening when the IFM motif closes the pore region. This rapid closure terminates the action potential. In the reactivation mechanism: When the membrane potential returns to its resting level, the channel closes, ready for the next stimulus. Even the slightest change in these gating mechanisms can prevent the sodium channel from being inactivated or cause it to close late, increasing intracellular sodium levels and paving the way for epileptiform activity (Gyamfi et al., 2025). Furthermore, the intensity of the Na^+ current is related not only to the conductance capacity of a single channel but also to the total number of channels on the membrane. Therefore, increases in gene expression levels or changes in the mechanisms regulating channel trafficking (e.g., endosomal recycling or ubiquitination processes) directly affect current intensity.

Channel kinetics are often described by "activation" and "inactivation" curves. A shift in the activation curve toward hyperdepolarization causes the channel to activate at lower potentials, leading to easier neuronal firing. A shift in the inactivation curve toward depolarization, on the other hand, results in delayed channel closure and prolonged Na^+ current. In both situations, the cell membrane remains in a continuing depolarization condition, thus enhancing epileptiform discharges.

Activation (opening) and inactivation (closing) velocities of voltage-gated Na-channels are characteristic for some of the channel subtypes. For instance, Nav1.6 has fast activation and inactivation and therefore provides for high-frequency firing

capacity a feature critically important for repetitive generation of the action potential in the cortex and hippocampal neurons. In contrast, Nav1.1, tending to slow inactivation, provides for stable firing activity of GABAergic interneurons.

Subsequent to inactivation, time must elapse prior to reactivation of the channels; this period corresponds to the refractory period. Shortening the refractory period corresponds to a higher frequency of neuronal firings, while prolongation of it limits the rate of action potential production. In epileptic conditions, certain mutations or pharmaceutical manipulation may disrupt this balance, giving origin to the expression of repetitive and synchronized discharges. The delicate balance between voltage dependence, current density, kinetic characteristics, and transitory inactivation characteristics of voltage-gating sodium channels constitutes the biophysical substrate of neuronal excitability. Distortion of these parameters to a minimal extent suffices to disrupt the membrane and give origin to epileptiform activity, hypersynchronization, and the expression of seizures (Kruger & Isom, 2016).

3.2. Ion Selectivity and Permeability

Selectivity and cation permeation are central to physiological voltage-gated sodium channel (VGSC) function and are among the best-characterized aspects of channel biophysics.

The selectivity of ions of VGSCs mainly depends upon the S5–S6 linking loop that lies within the region of the pore. The DEKA motif (Aspartate–Glutamate–Lysine–Alanine) found in this region gives an amino acid molecule from each of the four subunits (domains I–IV) of the channel and constitutes the ion selectivity filter (Zhorov, 2021). It tends to remove the hydration shell of the sodium ions to some extent, but larger ions like

potassium are excluded since they are unable to attain the correct electrostatic and geometric fit.

This selectivity is driven by a delicate balance between ion-hydration energy, ionic radius, electrostatic attraction, and filter geometry. Sodium's partially stripped hydration shell interacts with negative charges within the filter (specifically the aspartate and glutamate residues of the DEKA motif) to compensate for charge. In contrast, potassium, with its lower charge density, cannot achieve this electrostatic coupling.

Ion permeability is determined not only by selectivity but also by the channel's gate dynamics and electrochemical gradient. The extracellular Na^+ concentration is typically around 140 mM, while the intracellular concentration is approximately 10–15 mM. This difference, when superimposed on a resting potential of approximately -60 mV, triggers membrane depolarization with a rapid Na^+ influx upon channel opening. The duration of channel openness and the rate of inactivation directly affect permeability. For example, significant differences in ion flux and action potential duration are observed between the rapidly inactivating Nav1.1 and the longer-inactivating Nav1.6.

Ion selectivity is also modulated by posttranslational modifications (e.g., phosphorylation, S-nitrosylation) and the effects of auxiliary β -subunits. These modifications can increase or decrease the channel's ion permeability by altering the microenvironment of the filter structure.

The ion selectivity and permeability of VGSCs interact in a complex manner with structural features, the ionic microenvironment, the membrane potential, and regulatory proteins. This delicate biophysical balance is one of the fundamental mechanisms that determines the continuity of neuronal excitability and the accuracy of the action potential.

4. SODIUM CHANNEL DYSFUNCTION IN EPILEPSY

In epilepsy, genetic mutations or dysregulation of VGSCs lead to hyperexcitability of neurons. These mutations generally delay channel inactivation or facilitate reactivation. Neurons remain permanently depolarized due to persistent Na^+ current. This leads to uncontrolled repetition of action potentials. Clinically, this condition manifests as early-onset and often drug-resistant epilepsy. In epilepsy, impaired sodium channel inactivation leads to prolonged depolarization; increased channel expression leads to excessive Na^+ influx; and dysfunction of GABAergic interneurons leads to decreased inhibitory tone, causing the neuronal network to enter a pathological "hyperexcitability loop" (Martin et al., 2010).

The most common mutations and diseases encountered in clinical practice are listed in Table 1.

Table 1. Channel subtype gene mutations and associated epilepsy syndromes

Channel Subtype	Gene (SCN)	Clinical Situation/Syndrome	Mutation Type	Example Reference
Nav1.1	<i>scn1a</i>	Dravet syndrome, febrile seizure spectrum, developmental and epileptic encephalopathies	Usually loss-of-function; decreased activity of GABAergic inhibitory interneurons → disinhibition and hyperexcitability.	(Ma et al., 2022; Scheffer & Nabbout, 2019)
Nav1.2	<i>scn2a</i>	Early infantile epileptic encephalopathies, autism spectrum, and neurodevelopmental disorders	Both gain-of-function (early severe epilepsy) and loss-of-function (more of a developmental/autistic phenotype) are related to timing.	(Epifanio et al., 2021; Howell et al., 2015)
Nav1.6	<i>scn8a</i>	EIEE (epileptic encephalopathy), ataxia, developmental delay,	Both gain-of-function (frequent) and loss-of-function; frequently impaired channel inactivation →	(Meisler, 2019)

Channel Subtype	Gene (SCN)	Clinical Situation/Syndrome	Mutation Type	Example Reference
		increased risk of SUDEP.	increased persistent/recurrent flow.	
Nav1.3	scn3a	Epileptic encephalopathy, neurodevelopmental disorders, and frequent association with cortical malformations.	Mostly associated with gain-of-function; the malformation/epilepsy association is noteworthy due to its pattern of expression during the developmental period.	(Zaman et al., 2020)
Nav1.7	scn9a	Classically associated with pain syndromes; occasionally a modifying role in epilepsy phenotypes has been reported	Variable; variants associated with neurodevelopmental/epileptic manifestations have been reported in some cases (various mechanisms of action).	(Albaradie et al., 2021)
Navβ1	scn1b	Generalized epilepsy, Dravet-like phenotypes; neurocardiac syndromes (epilepsy + arrhythmia)	Loss-of-function mutasyonları; β-alt üniteler kanal gating ve hücre-adezyon özelliklerini değiştirir → hem nöronal hem kardiyak etkiler.	(Patino et al., 2009)

5. PHARMACOLOGICAL APPROACHES: SODIUM CHANNEL-TARGETING ANTIEPILEPTIC DRUGS

Many antiepileptic drugs (AEDs) target VGSCs in the treatment of epilepsy. These drugs maintain neuronal stability by balancing hyperactive sodium currents. However, channel expression patterns may change with long-term use; therefore, individual dose titration is important. The mechanisms of action and clinical features of drugs that target VGSCs in epilepsy are listed in Table 2.

Table 2. Mechanisms of action and clinical features of drugs targeting the VGSC

Drug Name	Mechanism of Action	Clinical Features / Indications	Recent References
Phenytoin	Binds to the inactivated state of VGSCs; limits high-frequency repetitive firing of action potentials.	Effective in focal and generalized tonic-clonic seizures.	(Gupta & Tripp, 2025; Patocka et al., 2020)
Carbamazepine	Binds to inactivated sodium channels, prolonging the refractory period and reducing neuronal hyperexcitability.	First-line therapy for focal seizures; also used in secondary generalized seizures; hepatic and hematologic side effects and drug interactions must be considered.	(Maan et al., 2025; Schmidt & Schachter, 2014)
Oxcarbazepine	Similar to carbamazepine; acts on inactivated sodium channels through its active metabolite.	Used in focal seizures; generally better tolerated; may cause hyponatremia.	(Chen et al., 2021; Preuss et al., 2025)
Lamotrigine	Inhibits rapid sodium channel opening; reduces glutamate release; has defined channel-binding sites.	Broad-spectrum efficacy; effective in focal and generalized seizures; advantageous tolerability; risk of rash (including Stevens–Johnson syndrome).	(Eyal, 2024; Ingleby-Talecki et al., 2022)
Lacosamide	Enhances slow inactivation of sodium channels without affecting fast inactivation.	Adjunctive therapy for focal epilepsy; generally well tolerated with mild dizziness or fatigue.	(Yang et al., 2021; Yang et al., 2024)
Rufinamide	Prolongs sodium channel inactivation and limits repetitive neuronal firing.	Approved for Lennox–Gastaut syndrome (LGS); may affect QT interval.	(Nelson & Knupp, 2023; Sankar et al., 2023)
Topiramate	Blocks sodium channels, inhibits AMPA/kainate receptors, enhances GABA-A activity, and has multiple synergistic mechanisms.	Broad-spectrum efficacy; effective in focal and generalized seizures; also used in migraine prophylaxis.	(Pearl et al., 2023; Perucca, 1997)
Zonisamide	Blocks sodium channels and inhibits T-type calcium channels; indirectly modulates neurotransmitter release.	Used as mono- or adjunctive therapy for focal seizures; long half-life; generally well tolerated; risk of renal stones.	(Gidal et al., 2024)
Eslicarbazepine Acetate	Stabilizes the inactivated state of sodium channels and inhibits repetitive neuronal discharges.	Well-tolerated alternative for focal epilepsy; improved interaction and safety profile compared to carbamazepine/oxcarbazepine.	(Chung et al., 2024; Heo, 2020)
Valproate	Multiple mechanisms: enhances GABA	Broad-spectrum agent; widely used in generalized epilepsies;	(Battino et al., 2024;

Drug Name	Mechanism of Action	Clinical Features / Indications	Recent References
	activity, prolongs sodium channel inactivation, and inhibits T-type calcium channels at low doses.	hepatotoxicity and teratogenicity require careful monitoring.	Rahman et al., 2025; Romoli et al., 2019)
Cenobamate	Selectively inhibits persistent current of VGSCs by stabilizing the inactivated state; enhances inhibitory neurotransmission via positive allosteric modulation of GABA-A receptors.	A novel and promising option for focal-onset seizures; clinical trials show high efficacy and favorable tolerability profile.	(Krauss et al., 2020; Vossler, 2020)

6. CLINICAL AND MOLECULAR SIGNIFICANCE

VGSCs play a role not only in the pathogenesis of epilepsy but also in individual differences in drug response. Identifying genetic variations contributes to the development of pharmacogenetics-based treatment approaches. For example, if an *scn1a* mutation is detected in a child with Dravet syndrome, the use of carbamazepine or phenytoin may worsen seizures (Brunklaus et al., 2022). This is because these drugs further suppress the already diminished Na⁺ channel activity in GABAergic interneurons. In this case, alternatives such as valproate are preferred. Therefore, the type of channel mutation directly influences treatment selection.

In recent years, channel modulator peptides, antisense oligonucleotides, and gene therapy approaches have shown promising results, particularly in syndromes associated with *scn1a* mutations.

7. CONCLUSION

Epilepsy can be considered a channelopathy based on ion channel dysfunction. Mutations or dysregulation of VGSCs cause

neuronal hyperexcitability and underlie epileptic seizures. Therefore, understanding sodium channel structure and genetic variants is critical both for elucidating the mechanisms of epilepsy and for developing new targeted treatment strategies.

REFERENCES

- Ademuwagun, I. A., Rotimi, S. O., Syrbe, S., Ajamma, Y. U., & Adebisi, E. (2021). Voltage Gated Sodium Channel Genes in Epilepsy: Mutations, Functional Studies, and Treatment Dimensions. *Front Neurol*, 12, 600050. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.600050>
- Agbo, J., Ibrahim, Z. G., Magaji, S. Y., Mutalub, Y. B., Mshelia, P. P., & Mhya, D. H. (2023). Therapeutic efficacy of voltage-gated sodium channel inhibitors in epilepsy. *Acta Epileptol*, 5(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s42494-023-00127-2>
- Albaradie, R., Baig, D. N., & Bashir, S. (2021). Sodium voltage-gated channel alpha subunit 9 mutation in epilepsy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 25(24), 7873-7877. https://doi.org/10.26355/eurev_202112_27635
- Andavan, G. S., & Lemmens-Gruber, R. (2011). Voltage-gated sodium channels: mutations, channelopathies and targets. *Curr Med Chem*, 18(3), 377-397. <https://doi.org/10.2174/092986711794839133>
- Battino, D., Tomson, T., Bonizzoni, E., Craig, J., Perucca, E., Sabers, A., Thomas, S., Alvestad, S., Perucca, P., Vajda, F., & Collaborators, E. (2024). Risk of Major Congenital Malformations and Exposure to Antiseizure Medication Monotherapy. *JAMA Neurol*, 81(5), 481-489. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.0258>
- Bouza, A. A., & Isom, L. L. (2018). Voltage-Gated Sodium Channel β Subunits and Their Related Diseases. *Handb Exp Pharmacol*, (246), 423-450. https://doi.org/10.1007/164_2017_48
- Brackenbury, W. J., & Isom, L. L. (2011). Na Channel beta Subunits: Overachievers of the Ion Channel Family. *Front*

Pharmacol, 2, 53.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2011.00053>

- Brunklaus, A., Brunger, T., Feng, T., Fons, C., Lehtikainen, A., Panagiotakaki, E., Vintan, M. A., Symonds, J., Andrew, J., Arzimanoglou, A., Delima, S., Gallois, J., Hanrahan, D., Lesca, G., MacLeod, S., Marjanovic, D., McTague, A., Nunez-Enamorado, N., Perez-Palma, E., Scott Perry, M., Pysden, K., Russ-Hall, S. J., Scheffer, I. E., Sully, K., Syrbe, S., Vaher, U., Velayutham, M., Vogt, J., Weiss, S., Wirrell, E., Zuberi, S. M., Lal, D., Moller, R. S., Mantegazza, M., & Cestele, S. (2022). The gain of function SCN1A disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications. *Brain*, 145(11), 3816-3831. <https://doi.org/10.1093/brain/awac210>
- Chen, Y. T., Wang, C. Y., Yin, Y. W., Li, Z. R., Lin, W. W., Zhu, M., & Jiao, Z. (2021). Population pharmacokinetics of oxcarbazepine: a systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 14(7), 853-864. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1917377>
- Chung, S., Guirguis, S., Cantu, D., Moreira, J., Magalhaes, L. M., Hall, D., & Grinnell, T. (2024). Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive eslicarbazepine acetate in patients with focal to bilateral tonic-clonic seizures. *Epilepsy Res*, 200, 107285. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2023.107285>
- Epifanio, R., Giorda, R., Merlano, M. C., Zanotta, N., Romaniello, R., Marelli, S., Russo, S., Cogliati, F., Bassi, M. T., & Zucca, C. (2021). SCN2A Pathogenic Variants and Epilepsy: Heterogeneous Clinical, Genetic and Diagnostic Features. *Brain Sci*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/brainsci12010018>

- Eyal, S. (2024). Tuning Sodium Channel Blockers to the Near-Atomic Level. *Epilepsy Curr*, 24(2), 123-125. <https://doi.org/10.1177/15357597231225065>
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Jr., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshe, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475-482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Gidal, B. E., Resnick, T., Smith, M. C., & Wheless, J. W. (2024). Zonisamide: A Comprehensive, Updated Review for the Clinician. *Neurol Clin Pract*, 14(1), e200210. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000200210>
- Gupta, M., & Tripp, J. (2025). Phenytoin. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31855364>
- Gyamfi, A., Manikandan, P., Cisneros, W. A., Cummins, T. R., & Marrs, J. A. (2025). Voltage-Gated Sodium Channel Dysfunction in Epilepsy: Zebrafish Models for Therapeutics. *Biomedicines*, 13(9). <https://doi.org/10.3390/biomedicines13092078>
- Heo, Y. A. (2020). Eslicarbazepine Acetate: A Review in Focal-Onset Seizures. *CNS Drugs*, 34(9), 989-1000. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00751-3>
- Holland, K. D., Kearney, J. A., Glauser, T. A., Buck, G., Keddache, M., Blankston, J. R., Glaaser, I. W., Kass, R. S., & Meisler, M. H. (2008). Mutation of sodium channel SCN3A in a patient with cryptogenic pediatric partial epilepsy. *Neurosci Lett*, 433(1), 65-70. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.12.064>

- Howell, K. B., McMahon, J. M., Carvill, G. L., Tambunan, D., Mackay, M. T., Rodriguez-Casero, V., Webster, R., Clark, D., Freeman, J. L., Calvert, S., Olson, H. E., Mandelstam, S., Poduri, A., Mefford, H. C., Harvey, A. S., & Scheffer, I. E. (2015). SCN2A encephalopathy: A major cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Neurology*, 85(11), 958-966. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001926>
- Huang, W., Liu, M., Yan, S. F., & Yan, N. (2017). Structure-based assessment of disease-related mutations in human voltage-gated sodium channels. *Protein Cell*, 8(6), 401-438. <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0372-z>
- Hussain, A., Seinfeld, S., & Morton, L. (2016). Genetic association with ictal cardiorespiratory phenomena: SCN8A case series. *J. Pediatr. Neurol*, 14, 151–155. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593744>
- Ingleby-Talecki, L., van Dijkman, S. C., Oosterholt, S. P., Della Pasqua, O., Winter, C., Cunnington, M., Rebar, L., Forero-Schwanhaeuser, S., Patel, V., Cooper, J. A., Bahinski, A., & Chaudhary, K. W. (2022). Cardiac sodium channel inhibition by lamotrigine: In vitro characterization and clinical implications. *Clin Transl Sci*, 15(8), 1978-1989. <https://doi.org/10.1111/cts.13311>
- Kaplan, D. I., Isom, L. L., & Petrou, S. (2016). Role of Sodium Channels in Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 6(6). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022814>
- Khonza, M. M., Hira Ali, S. M., Rumeza Hanif, & Javed, A. (2025). Role of Ligand- and Voltage-Gated Ion Channels in Cell Signaling. In A. Shehzad (Ed.), *Cell Signaling Interplay, Mechanisms, and Therapeutic Implications*. CRC Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1201/9781003594901>

- Krauss, G. L., Klein, P., Brandt, C., Lee, S. K., Milanov, I., Milovanovic, M., Steinhoff, B. J., & Kamin, M. (2020). Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol*, 19(1), 38-48. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30399-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30399-0)
- Kruger, L. C., & Isom, L. L. (2016). Voltage-Gated Na⁺ Channels: Not Just for Conduction. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 8(6). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029264>
- Li, N., Yan, L., Peng, A., Fu, X., Qin, H., & Yao, K. (2025). Voltage-gated sodium channels in the nervous system: Molecular physiology to therapeutic interventions. *Neural Regen Res*. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-25-00260>
- Ma, R., Duan, Y., Zhang, L., Qi, X., Zhang, L., Pan, S., Gao, L., Wang, C., & Wang, Y. (2022). SCN1A-Related Epilepsy: Novel Mutations and Rare Phenotypes. *Front Mol Neurosci*, 15, 826183. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.826183>
- Maan, J. S., Duong, T. V. H., & Saadabadi, A. (2025). Carbamazepine. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29494062>
- Mackieh, R., Abou-Nader, R., Wehbe, R., Mattei, C., Legros, C., Fajloun, Z., & Sabatier, J. M. (2021). Voltage-Gated Sodium Channels: A Prominent Target of Marine Toxins. *Mar Drugs*, 19(10). <https://doi.org/10.3390/md19100562>
- Makinson, C. D., Tanaka, B. S., Sorokin, J. M., Wong, J. C., Christian, C. A., Goldin, A. L., Escayg, A., & Huguenard, J. R. (2017). Regulation of Thalamic and Cortical

- Network Synchrony by Scn8a. *Neuron*, 93(5), 1165-1179 e1166. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.031>
- Martin, M. S., Dutt, K., Papale, L. A., Dube, C. M., Dutton, S. B., de Haan, G., Shankar, A., Tufik, S., Meisler, M. H., Baram, T. Z., Goldin, A. L., & Escayg, A. (2010). Altered function of the SCN1A voltage-gated sodium channel leads to gamma-aminobutyric acid-ergic (GABAergic) interneuron abnormalities. *J Biol Chem*, 285(13), 9823-9834. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.078568>
- Meisler, M. H. (2019). SCN8A encephalopathy: Mechanisms and models. *Epilepsia*, 60 Suppl 3(Suppl 3), S86-S91. <https://doi.org/10.1111/epi.14703>
- Meisler, M. H., Hill, S. F., & Yu, W. (2021). Author Correction: Sodium channelopathies in neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurosci*, 22(4), 256. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00449-5>
- Menezes, L. F. S. (2020). Epilepsy-Related Voltage-Gated Sodium Channelopathies: A Review. *Front Pharmacol*, 11, 1276. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01276>
- Nelson, J. A., & Knupp, K. G. (2023). Lennox-Gastaut Syndrome: Current Treatments, Novel Therapeutics, and Future Directions. *Neurotherapeutics*, 20(5), 1255-1262. <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01397-x>
- Noda, M., & Hiyama, T. Y. (2015). The Na(x) Channel: What It Is and What It Does. *Neuroscientist*, 21(4), 399-412. <https://doi.org/10.1177/1073858414541009>
- Patino, G. A., Claes, L. R., Lopez-Santiago, L. F., Slat, E. A., Dondeti, R. S., Chen, C., O'Malley, H. A., Gray, C. B., Miyazaki, H., Nukina, N., Oyama, F., De Jonghe, P., & Isom, L. L. (2009). A functional null mutation of SCN1B in a patient with Dravet syndrome. *J Neurosci*, 29(34),

10764-10778.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2475-09.2009>

- Patocka, J., Wu, Q., Nepovimova, E., & Kuca, K. (2020). Phenytoin - An anti-seizure drug: Overview of its chemistry, pharmacology and toxicology. *Food Chem Toxicol*, 142, 111393. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111393>
- Pearl, N. Z., Babin, C. P., Catalano, N. T., Blake, J. C., Ahmadzadeh, S., Shekoohi, S., & Kaye, A. D. (2023). Narrative Review of Topiramate: Clinical Uses and Pharmacological Considerations. *Adv Ther*, 40(9), 3626-3638. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02586-y>
- Perucca, E. (1997). A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacol Res*, 35(4), 241-256. <https://doi.org/10.1006/phrs.1997.0124>
- Preuss, C. V., Randhawa, G., & Saadabadi, A. (2025). Oxcarbazepine. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29493938>
- Rahman, M., Awosika, A. O., & Nguyen, H. (2025). Valproic Acid. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644538>
- Romoli, M., Mazzocchetti, P., D'Alonzo, R., Siliquini, S., Rinaldi, V. E., Verrotti, A., Calabresi, P., & Costa, C. (2019). Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Curr Neuroparmacol*, 17(10), 926-946. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666181227165722>
- Sankar, R., Chez, M., Pina-Garza, J. E., Dixon-Salazar, T., Flamini, J. R., Hyslop, A., McGoldrick, P., Millichap, J. J., Resnick, T., Rho, J. M., & Wolf, S. (2023). Proposed anti-seizure medication combinations with rufinamide in

- the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: Narrative review and expert opinion. *Seizure*, 110, 42-57. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.05.018>
- Scheffer, I. E., & Nabbout, R. (2019). SCN1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. *Epilepsia*, 60 Suppl 3, S17-S24. <https://doi.org/10.1111/epi.16386>
- Schmidt, D., & Schachter, S. C. (2014). Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ*, 348, g254. <https://doi.org/10.1136/bmj.g254>
- Talwar, D., & Hammer, M. F. (2021). SCN8A Epilepsy, Developmental Encephalopathy, and Related Disorders. *Pediatr Neurol*, 122, 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.06.011>
- Vossler, D. G. (2020). Remarkably High Efficacy of Cenobamate in Adults With Focal-Onset Seizures: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Epilepsy Curr*, 20(2), 85-87. <https://doi.org/10.1177/1535759720903032>
- Wengert, E. R., Miralles, R. M., & Patel, M. K. (2024). Voltage-Gated Sodium Channels as Drug Targets in Epilepsy-Related Sodium Channelopathies. In *Springer, Cham*. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-031-52197-3_4
- Yang, C., Peng, Y., Zhang, L., & Zhao, L. (2021). Safety and Tolerability of Lacosamide in Patients With Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*, 12, 694381. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.694381>
- Yang, L., Liu, Y., Deng, Y., Peng, X., Hu, Q., Jiang, L., & Hu, Y. (2024). Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive Lacosamide therapy for focal seizures in young children aged ≥ 1 month to ≤ 4 years: A real-world study. *CNS*

Neurosci Ther, 30(8), e14917.
<https://doi.org/10.1111/cns.14917>

Zaman, T., Helbig, K. L., Clatot, J., Thompson, C. H., Kang, S. K., Stouffs, K., Jansen, A. E., Verstraete, L., Jacquinet, A., Parrini, E., Guerrini, R., Fujiwara, Y., Miyatake, S., Ben-Zeev, B., Bassan, H., Reish, O., Marom, D., Hauser, N., Vu, T. A., Ackermann, S., Spencer, C. E., Lippa, N., Srinivasan, S., Charzewska, A., Hoffman-Zacharska, D., Fitzpatrick, D., Harrison, V., Vasudevan, P., Joss, S., Pilz, D. T., Fawcett, K. A., Helbig, I., Matsumoto, N., Kearney, J. A., Fry, A. E., & Goldberg, E. M. (2020). SCN3A-Related Neurodevelopmental Disorder: A Spectrum of Epilepsy and Brain Malformation. *Ann Neurol*, 88(2), 348-362. <https://doi.org/10.1002/ana.25809>

Zhang, S., Yudan Zhu, & Tao, J. C. a. J. (2019). Ion Channels in Epilepsy: Blasting Fuse for Neuronal Hyperexcitability. In I. J. Al-Zwaini (Ed.), *Epilepsy - Advances in Diagnosis and Therapy*. IntechOpen. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.83698>

Zhorov, B. S. (2021). Possible Mechanism of Ion Selectivity in Eukaryotic Voltage-Gated Sodium Channels. *J Phys Chem B*, 125(8), 2074-2088. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c11181>

THE ROLE OF RESVERATROL AND SIRT1 IN PARKINSON'S DISEASE

Nilufer AKGUN UNAL¹

Omer UNAL²

1. INTRODUCTION

Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative disorder primarily characterized by the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and a resultant striatal dopamine deficiency. The clinical presentation of PD is often accompanied by a range of motor symptoms, including bradykinesia, resting tremor, rigidity, and postural instability, as well as non-motor symptoms such as gait disturbances, freezing episodes, and difficulties with speech and swallowing (Kalia & Lang, 2015; Postuma et al., 2015). The pathophysiology of PD is complex and multifaceted, involving dysfunction in nigrostriatal dopaminergic circuits as well as broader brain networks. In addition to dopaminergic systems, non-dopamine neurotransmitter systems, including noradrenergic, serotonergic, and cholinergic systems, play a significant role in the disease process and contribute to the phenotypic diversity and differential treatment response observed in PD patients (Chaudhuri & Schapira, 2009; Jankovic & Tan, 2020). The non-motor symptoms of PD are a significant determinant of the overall burden of the disease and have a profound impact on the quality

¹ Assistant Professor, Ondokuz Mayıs University, Medicine Faculty, Department of Biophysics, nilufer.akgununal@omu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-7750-482X.

² Assistant Professor, Samsun University, Medicine Faculty, Department of Physiology, omer.unal@samsun.edu.tr, ORCID: 0000-0002-4816-830X.

of life of affected individuals. These symptoms can include anosmia, constipation, orthostatic hypotension, pain, disrupted sleep patterns, including REM sleep behavior disorder (RBD), fatigue, depression, anxiety, apathy, and cognitive decline, ranging from mild cognitive impairment to dementia (Chaudhuri & Schapira, 2009; Postuma et al., 2015). The complex interplay between motor and non-motor symptoms in PD highlights the need for a comprehensive approach to diagnosis and treatment. A thorough understanding of the pathophysiology of the disease, including the role of various neurotransmitter systems, is essential for the development of effective therapeutic strategies that address the diverse needs of patients with PD. The early manifestations of Parkinson's disease often precede the onset of motor symptoms by several years. During this period, patients may experience symptoms such as restless leg syndrome, reduced sense of smell, and constipation. These symptoms have been found to possess predictive value based on their characteristics, as reported by Postuma and Berg (2016). Furthermore, complications such as dyskinesias, motor fluctuations, and episodes of freezing brought on by dopamine replacement treatment can arise as the disease progresses. The risk of these complications is associated with factors such as age, disease duration, medication schedules, and individual susceptibility (Ahlskog & Muenter, 2001; Fox et al., 2018). A clinical diagnosis of Parkinson's disease is typically based on a combination of tremor or rigidity and bradykinesia, alongside specific criteria and exclusionary factors as stipulated by the consensus criteria standardised by Postuma et al. (2015). Dopamine transporter imaging (DaT-SPECT) can be helpful in demonstrating dopaminergic deficits, but should be interpreted within the clinical context for differential diagnosis (Seifert & Wiener, 2013). In the differential diagnosis, atypical parkinsonisms (MSA, PSP, CBS), vascular parkinsonism, drug-induced parkinsonism, and essential tremor should be considered (Kalia

& Lang, 2015). Research into biomarkers for Parkinson's disease is ongoing, with promising areas including α -synuclein seeding assays, peripheral tissue biopsies, and liquid biomarkers; however, their incorporation into standard clinical practice remains restricted (Rossi et al., 2021). Epidemiologically, Parkinson's disease is the second most prevalent neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease. The global prevalence of Parkinson's disease increases significantly with age, reaching approximately 1% in those over 60 years and 3-4% in those over 80 years (Pringsheim et al., 2014; Feigin et al., 2019). The statement provided outlines various risk factors associated with the development of Parkinson's disease (PD). However, the text could be rephrased to enhance clarity and precision in conveying the information. The revised statement would be as follows: Research indicates that Parkinson's disease (PD) is more prevalent among men than women, with a male-to-female ratio of approximately 1.5:1, as reported by Wooten et al. (2004). Age is identified as the primary risk factor for PD, with environmental and genetic factors also contributing to the disease's development. Exposure to certain pesticides, such as paraquat and rotenone, as well as the use of organic solvents, living in rural areas, and relying on well water, have been linked to an increased risk of PD. Conversely, cigarette smoking and coffee consumption have been consistently associated with a reduced risk of PD. The underlying biological mechanisms of these associations are not yet fully understood, although potential indirect effects may involve nicotinic receptor modulation and caffeine's antagonism of the adenosine A2A receptor, as suggested by Ascherio and Schwarzschild (2016) and Goldman (2014). Furthermore, a history of head trauma and low serum uric acid levels have also been identified as risk factors for PD, as reported by Pongvarin et al. (2021) and Ascherio and Schwarzschild (2016).

Genetic factors play a significant role in the development of Parkinson's disease (PD), with a substantial proportion of cases being attributed to monogenic variants. Research has identified several genes that contribute to the risk of developing PD, including autosomal dominant LRRK2, SNCA, and VPS35, as well as autosomal recessive PRKN (parkin), PINK1, and DJ-1 genes (Klein & Westenberger, 2012). The LRRK2 G2019S variant has been found to have high penetrance in certain populations, resulting in a higher likelihood of developing PD. Conversely, SNCA amplifications are associated with early onset, rapid progression, and significant non-motor symptoms (Healy et al., 2008; Singleton et al., 2003). Additionally, GBA1 heterozygous mutations have been shown to increase the risk of PD by 5-10 fold through lysosomal dysfunction, which can also exacerbate the cognitive phenotype (Sidransky & Lopez, 2012). These genetic findings highlight the importance of the lysosomal-autophagy axis, mitochondrial homeostasis, and proteostasis in the pathogenesis of PD. The annual incidence of PD varies depending on age and has been reported to range from 10 to 50 per 100,000 person-years, with the highest incidence observed in older age groups (Pringsheim et al., 2014). The global burden of PD is increasing due to demographic aging and likely environmental factors. The number of people with PD has doubled between 1990 and 2016, and the number of deaths and years lived with disability (YLD) have increased significantly (Dorsey & Bloem, 2018; Feigin et al., 2019). From a healthcare system perspective, PD carries high socioeconomic costs through the need for long follow-up, multimorbidity, caregiver burden, and progressive loss of function (von Campenhausen et al., 2011).

The management of Parkinson's disease necessitates a multifaceted and symptom-oriented approach. Levodopa continues to be the most efficacious treatment for motor symptoms, and its administration is typically combined with dopa

decarboxylase inhibitors. Furthermore, individualized dosing strategies are employed to minimize the risk of motor fluctuations, as previously demonstrated by Fox et al. (2018). In addition to levodopa, various complementary treatment options are available, including dopamine agonists, monoamine oxidase B (MAO-B) and catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors, amantadine, and adenosine A2A receptor antagonists. These agents can be used in conjunction with levodopa to provide enhanced symptom management, as also highlighted by Fox et al. (2018). For patients in advanced stages of the disease, deep brain stimulation (DBS) has been shown to be an effective treatment option. Specifically, targeting the subthalamic nucleus or globus pallidus internus has been demonstrated to reduce motor fluctuations and dyskinesias, as reported by Okun (2012). The management of non-motor symptoms in Parkinson's disease requires a comprehensive approach, incorporating evidence-based algorithms that address autonomic dysfunction, sleep disorders, and neuropsychiatric symptoms. A holistic treatment plan should include exercise, physiotherapy, speech and swallowing therapies, occupational therapy, and nutritional support, as emphasized by Chaudhuri and Schapira (2009) and Bloem et al. (2021). Ongoing clinical research is focused on developing disease-modifying treatments, including α -synuclein-targeted approaches, lysosomal autophagy, and mitochondrial biogenesis axes. These novel therapeutic strategies aim to slow or halt disease progression, as discussed by Espay et al. (2020).

In conclusion, PD is a multifaceted disorder characterized by the coexistence of motor and non-motor manifestations, and its epidemiological significance is underscored by its increasing prevalence in conjunction with the aging population. The pathophysiology of PD is complex and influenced by the interplay between genetic and environmental factors, as well as proteostasis, mitochondrial dysfunction, and neuroinflammation.

A comprehensive diagnostic approach should integrate clinical expertise with relevant ancillary tests, and patient care should be tailored to address the evolving needs of individuals with PD throughout their lifespan. Notably, the global burden of PD is expected to rise with aging, with a projected doubling in the number of affected individuals by 2040, as reported in the Global Burden of Disease 2016 Parkinson's Disease Collaborators study (2018). Presently, available treatments primarily focus on alleviating symptoms, with dopaminergic replacement therapy (levodopa), dopamine agonists, and monoamine oxidase B (MAO B) inhibitors being employed to manage motor symptoms. However, these interventions do not halt the progression of the disease. Consequently, research has shifted towards developing disease-modifying strategies that target cellular stress pathways, mitochondrial function, and proteostasis, with the aim of mitigating the biological progression of PD.

2. PATHOPHYSIOLOGY: OXIDATIVE STRESS, MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION, PROTEOSTASIS

The pathogenesis of Parkinson's disease is a complex process involving multiple factors. Research has identified several key contributors to the development of this neurodegenerative disorder, including oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and the aggregation of α -synuclein proteins. Additionally, lysosomal and autophagic dysfunction, neuroinflammation, and epigenetic and metabolic reprogramming have been implicated in the disease's pathogenesis (Schapira et al., 2014; Brundin & Melki, 2017). Studies have shown that disruption of neuronal energy homeostasis, increased production of reactive oxygen species (ROS), and decreased antioxidant defenses contribute to the

selective susceptibility of dopaminergic neurons (Exner et al., 2012). Furthermore, the high metabolic load imposed on these neurons exacerbates their vulnerability to damage. Mutations in genes such as LRRK2, PINK1, PRKN, and GBA have been identified as common blocks in the pathogenesis of Parkinson's disease. These mutations disrupt mitochondrial quality control and mitophagy, leading to the accumulation of damaged mitochondria and the activation of pro-apoptotic pathways (Pickrell & Youle, 2015). In addition to mitochondrial dysfunction, microglial activation and the release of inflammatory cytokines have been shown to negatively impact synaptic function and neuronal survival (Tansey & Romero-Ramos, 2019). This neuroinflammatory response contributes to the progressive degeneration of dopaminergic neurons and the development of motor symptoms associated with Parkinson's disease. Recent studies have highlighted the importance of NAD⁺ metabolism and sirtuin signaling in integrating the metabolic-stress response with epigenetic and post-translational regulation (Fang et al., 2016). The NAD⁺/sirtuin axis plays a critical role in maintaining mitochondrial function, regulating energy metabolism, and modulating the activity of key enzymes involved in the disease's pathogenesis. In summary, the pathogenesis of Parkinson's disease is a multifaceted process involving oxidative stress, mitochondrial dysfunction, α -synuclein aggregation, lysosomal/autophagic dysfunction, neuroinflammation, and epigenetic/metabolic reprogramming. Understanding the complex interactions between these factors is essential for the development of effective therapeutic strategies for this devastating neurodegenerative disorder.

3. SIRT1: NEUROPROTECTIVE EFFECT AS AN NAD⁺-DEPENDENT DEACETYLASE

SIRT1 is a nuclear/cytosolically localized NAD⁺-dependent deacetylase; its targets include PGC-1 α , FOXOs, NF- κ B p65, p53, Ku70, the LKB1/AMPK axis, and various histone substrates (Finkel et al., 2009). SIRT1 activation supports processes such as mitochondrial biogenesis, antioxidant gene programs (SOD2, catalase), DNA damage response, and epigenetic suppression of inflammation (Houtkooper et al., 2012). In the brain, SIRT1 also influences synaptic plasticity and learning; these effects are mediated in part through the CREB and BDNF pathways (Gao et al., 2010). In the context of Parkinson's disease, SIRT1 has been characterized by a neuroprotective profile associated with deacetylation/autophagy effects that modulate α -synuclein toxicity, PINK1/PRKN-independent mitophagy arms, suppression of microglial inflammation via NF- κ B, and increased energy-sensitive AMPK/NAD⁺ (Donmez et al., 2012; Herskovits & Guarente, 2014).

4. RESVERATROL: NATURAL POLYPHENOL, SIRTUIN MODULATION, AND PLEIOTROPY

Resveratrol, a stilbene compound predominantly found in the skins of grapes and red wine, has garnered attention for its multifaceted properties, including antioxidant, anti-inflammatory, and metabolic effects (Baur & Sinclair, 2006). Research suggests that resveratrol may exert its effects by directly or indirectly activating sirtuin 1 (SIRT1) and increasing nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) bioavailability. The underlying mechanism may involve allosteric interactions with SIRT1, activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), inhibition of phosphodiesterase (PDE), and stimulation of the cyclic adenosine monophosphate

(cAMP)/AMPK/SIRT1 axis (Park et al., 2012; Price et al., 2012; Hubbard & Sinclair, 2014). In addition to its potential effects on SIRT1 and NAD⁺ bioavailability, resveratrol has been shown to exhibit pleiotropic effects, including the activation of the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) pathway, stimulation of mitochondrial biogenesis, suppression of nuclear factor kappa B (NF- κ B), and promotion of autophagy and mitophagy (Kulkarni & Cantó, 2015). However, the clinical translation of resveratrol's effects is limited by its low absolute bioavailability, rapid metabolism through glucuronidation and sulfation, and tissue uptake (Walle, 2011; Smoliga & Blanchard, 2014). Despite these limitations, preclinical and some human studies have demonstrated brain uptake and pharmacodynamic effects of resveratrol (Walle, 2011; Smoliga & Blanchard, 2014). Further research is necessary to fully elucidate the mechanisms underlying resveratrol's effects and to overcome the challenges associated with its clinical translation.

5. TARGETS OF THE SIRT1–RESVERATROL AXIS IN PARKINSON'S PATHOBIOLOGY

The potential for resveratrol to modulate Parkinson's-related pathologies through SIRT1 is multifaceted. SIRT1-mediated deacetylation of PGC-1 α increases mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation capacity, thereby supporting neuronal survival under conditions of complex I suppression and ROS excess (St-Pierre et al., 2006; Wareski et al., 2009). Furthermore, SIRT1's deacetylase effect on NF- κ B suppresses inflammation in the neuron-glia axis, thereby reducing the susceptibility of dopaminergic neurons to microglial aggression (Yeung et al., 2004). Additionally, SIRT1/FOXO3a activation may protect against α -synuclein aggregotoxicity by increasing the expression of antioxidant enzymes, autophagy

genes, and stress tolerance (Brunet et al., 2004; Lee et al., 2008). Moreover, SIRT1 supports synaptic integrity through regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and synaptic proteins (Gao et al., 2010). Resveratrol can strengthen these nodes through both SIRT1-dependent and -independent mechanisms, including the activation of Nrf2/Keap1 and AMPK (Dasgupta & Milbrandt, 2007; Zang et al., 2006). The ability of resveratrol to modulate these pathways highlights its potential as a therapeutic agent for the treatment of Parkinson's disease.

6. OXIDATIVE STRESS AND MITOCHONDRIAL INTEGRITY

Dopaminergic neurons are particularly vulnerable to oxidative stress due to several factors, including dopamine autooxidation, iron accumulation, calcium overload, and high energy requirements (Dias et al., 2013). Resveratrol has been shown to mitigate oxidative stress through two distinct mechanisms: it directly scavenges reactive oxygen species (ROS) and also promotes the nuclear translocation of Nrf2, thereby enhancing the expression of antioxidant genes that are targeted by the antioxidant response element (ARE) (Ungvari et al., 2010). Furthermore, the activation of SIRT1 can lead to the enhancement of the PGC-1 α /NRF1/TFAM axis, resulting in increased mitochondrial DNA copy number and respiratory capacity (Zong et al., 2012). In animal models of Parkinson's disease, such as those induced by MPTP and rotenone, resveratrol has been found to preserve complex I function, ATP levels, and neuronal survival; these effects have been shown to be partially dependent on the activation of SIRT1 and AMPK (Okawara et al., 2007; Jin et al., 2008).

7. A-SYNUCLEIN AGGREGATION AND PROTEOSTASIS

α -Synuclein misfolding and Lewy body accumulation are characteristic pathological hallmarks of Parkinson's disease, as previously documented by Spillantini and Goedert in 2000. Resveratrol has been shown to mitigate aggregation by augmenting the autophagy-lysosomal pathway and the proteasomal system. The induction of autophagy genes is mediated through the TFEB/PPAR γ /FOXO axis, which is facilitated by the deacetylase activity of SIRT1 and the suppression of mTOR, as reported by Morselli et al. in 2010 and Decressac et al. in 2013. Furthermore, certain studies have demonstrated that resveratrol reduces α -synuclein oligomerization and intracellular accumulation, while also supporting chaperone activity and the ubiquitin proteasome system, as observed by Liu et al. in 2015.

8. NEUROINFLAMMATION AND MICROGLIAL ACTIVATION

Microglial Toll-like receptor (TLR) and inflammasome signaling pathways contribute to the damage of dopaminergic neurons, as previously reported by Tansey and Romero-Ramos in 2019. Conversely, resveratrol has been shown to exert anti-inflammatory effects through the deacetylation of NF- κ B p65 by SIRT1, thereby reducing the transcription of pro-inflammatory genes. Additionally, resveratrol has been found to suppress the activation of the NLRP3 inflammasome and the subsequent release of IL-1 β , as demonstrated by Yeung et al. in 2004 and Chang et al. in 2012. Furthermore, studies conducted in animal models have revealed that the administration of resveratrol leads to a reduction in microglial activation, as well as the expression of iNOS/COX-2 and the levels of TNF- α /IL-6. These findings

suggest that resveratrol may play a protective role in limiting nigrostriatal dopaminergic neuron loss, as observed by Yamamoto and Yin in 2008 and Wang et al. in 2018.

9. SIRT1 AND SYNAPTIC / SOMATIC NEUROPLASTICITY

SIRT1 has been demonstrated to play a significant role in promoting neuronal plasticity through its regulation of the CREB/BDNF signaling pathway and synaptic proteins. This is supported by research conducted by Gao et al. (2010), which highlighted the importance of SIRT1 in modulating neuronal adaptability. Furthermore, studies have shown that the administration of resveratrol, a compound with known SIRT1-activating properties, has a positive impact on hippocampal long-term potentiation (LTP) and cognitive performance. The findings of Rahvar et al. (2018) suggest that this axis may hold promise for the treatment of non-motor symptoms associated with Parkinson's disease. In addition to its role in promoting neuronal plasticity, SIRT1 has also been implicated in the maintenance of myelin integrity and axonal transport. Research conducted by Li et al. (2007) demonstrated that SIRT1 has indirect protective effects on these processes, which are crucial for the functional maintenance of the nigrostriatal circuit. The nigrostriatal circuit is a critical component of the brain's motor control system, and its dysfunction is a hallmark of Parkinson's disease. The findings of these studies collectively suggest that SIRT1 plays a multifaceted role in maintaining neuronal health and function. Its regulation of the CREB/BDNF signaling pathway, synaptic proteins, and its indirect protective effects on myelin integrity and axonal transport all contribute to its potential as a therapeutic target for the treatment of neurodegenerative diseases, including Parkinson's disease.

10. PRECLINICAL EVIDENCE: CELL AND ANIMAL MODELS

Numerous in vitro and in vivo studies have been conducted to investigate the neuroprotective effects of resveratrol on dopaminergic neurons. The results of these studies have consistently demonstrated that resveratrol exerts a protective influence on dopaminergic neurons in various models of neurodegeneration. Specifically, in MPP+/MPTP and rotenone models, resveratrol has been shown to reduce the loss of tyrosine hydroxylase-positive neurons, improve motor performance, and preserve striatal dopamine metabolites (Jin et al., 2008; Okawara et al., 2007). The mechanisms underlying the neuroprotective effects of resveratrol have been the subject of extensive investigation. Some studies have reported that the effects of resveratrol are attenuated by SIRT1 inhibitors or SIRT1 knockdown, suggesting that SIRT1 activation is a critical component of the neuroprotective effects of resveratrol (Dasgupta & Milbrandt, 2007). In contrast, AMPK activation has been shown to potentiate the effects of resveratrol, indicating that AMPK activation may play a synergistic role in the neuroprotective effects of resveratrol (Park et al., 2012). In addition to its effects on dopaminergic neurons, resveratrol has also been shown to exert protective effects on other cellular processes. For example, in α -synuclein overexpression models, resveratrol has been shown to increase autophagy markers (LC3-II, Beclin 1) and lysosomal functions, and reduce aggregotoxicity and cytotoxicity (Liu et al., 2015). Furthermore, resveratrol has been shown to decrease inflammatory mediators in microglial LPS models and increase survival in neuronal co-cultures (Chang et al., 2012; Wang et al., 2018). Overall, the preclinical data suggest that resveratrol provides parallel benefits to the SIRT1 axis on oxidative stress, inflammation, mitochondrial function, and proteostasis. These findings have significant implications for

the potential therapeutic use of resveratrol in the treatment of neurodegenerative diseases, and highlight the need for further investigation into the mechanisms underlying its neuroprotective effects.

11. CLINICAL STUDIES

Direct, large-sample randomized controlled evidence for resveratrol in Parkinson's disease is still limited, with the majority of existing research consisting of pilot, short-term, or biomarker-focused studies. A pilot study conducted in the early phase reported that resveratrol supplementation resulted in positive effects on oxidative stress markers, specifically a decrease in lipid peroxidation levels. However, significant differences in motor scores (UPDRS) were not observed in the short term, as noted in a study by Bhatt et al. (2022). A small series of studies focusing on mito-metabolic biomarkers yielded results suggesting that resveratrol supplementation may improve NAD⁺/NADH ratios and modulate deacetylation patterns related to SIRT1 activity. Nevertheless, longer follow-up is required to translate these effects into clinically relevant outcomes, as highlighted in the research by de la Rubia et al. (2019). Observational data and meta-analyses suggest that polyphenol-rich diets, particularly the Mediterranean diet, may be associated with a reduction in neurodegenerative risk profiles. While this research emphasizes the potential contribution of resveratrol to this pattern, the specific dose-response relationship and Parkinson's-specific effects require further clarification, as noted in the studies by Agarwal et al. (2020) and Sofi et al. (2010). The heterogeneity of clinical studies, including variations in formulation, bioavailability, duration, and concomitant therapies, poses significant challenges for direct comparisons. To overcome this limitation, standardization of measurement endpoints, such as

motor scores, non-motor symptoms, and imaging biomarkers, is essential.

12. PHARMACOKINETICS, BIOAVAILABILITY, AND FORMULATION STRATEGIES

Resveratrol exhibits limited oral bioavailability, primarily due to its rapid glucuronidation and sulfation in the plasma, as reported by Walle (2011). Consequently, the development of novel formulations is essential for its clinical application. Various delivery systems, including nanoparticles, liposomes, solid dispersions, and cyclodextrin complexes, have been investigated for their potential to enhance resveratrol's solubility and mucosal permeability, thereby facilitating its entry into the brain (Amri et al., 2012; Neves et al., 2016). Furthermore, the co-administration of phase II metabolism inhibitors, such as piperine, may increase systemic exposure to resveratrol; however, this approach necessitates careful evaluation to mitigate potential drug interactions (Johnson et al., 2011). Alternative routes of administration, such as transdermal and intranasal delivery, can circumvent first-pass metabolism, allowing for targeted distribution to the central nervous system. Notably, intranasal administration may offer faster access to the brain via the olfactory pathway (Fachel et al., 2022). While clinical studies have reported the safe use of resveratrol within the range of 150–1000 mg/day, individualized dosing is necessary to achieve optimal target tissue levels and pharmacodynamic effects (Timmers et al., 2011).

13. SAFETY, TOLERABILITY, AND DRUG INTERACTIONS

Resveratrol is generally well-tolerated, with common side effects including gastrointestinal discomfort, diarrhea, and, in rare instances, headache (Smoliga et al., 2011). There may be a theoretical increased risk of bleeding when used in conjunction with anticoagulant and antiplatelet agents; therefore, careful monitoring for pharmacodynamic interactions with levodopa, MAO-B inhibitors, and amantadine is advisable. Given the regulatory roles of SIRT1 in multiple tissues, the effects on metabolic white matter balance and the potential for immune modulation should be evaluated in the context of long-term, high-dose use (Hubbard & Sinclair, 2014). Significant elevations in liver enzymes are rare; however, regular biochemical monitoring is reasonable in patients with concomitant hepatic comorbidities. Resveratrol may interact synergistically with agents that target mitochondrial biogenesis and autophagy. Combination with AMPK agonists (e.g., metformin) can potentiate reciprocal activation of the SIRT1–AMPK–PGC 1 α axis; there is evidence that this combination improves mitophagy and oxidative stress control in animal models (Zhou et al., 2021). Co-administration with NAD⁺ enhancers (nicotinamide riboside, nicotinamide mononucleotide) may potentially potentiate effects on deacetylation targets by increasing SIRT1 substrate availability (Canto et al., 2015). Combinations with anti-inflammatory polyphenols (curcumin, quercetin) may downregulate inflammatory tone via NF- κ B and NLRP3, but designs that mitigate pharmacokinetic interactions and formulation conflicts are required (Gao et al., 2015). The efficacy of resveratrol in conjunction with levodopa on motor fluctuations or dyskinesia in patients with Parkinson's disease remains uncertain, necessitating the conduct of controlled studies in this area. Recommendations for the design of future studies investigating the resveratrol-

SIRT1 axis in Parkinson's disease should prioritize the incorporation of biomarker enrichment and sensitive clinical outcomes. A phase II multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial is proposed to evaluate the effects of resveratrol on Parkinson's disease. This trial should enroll early-stage treatment-naïve patients and assess composite endpoints over a period of 12-18 months. The primary outcome measure should be the change in Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III scores. Additionally, the trial should evaluate non-motor symptom scales, nigrostriatal integrity using dopamine transporter single-photon emission computed tomography (DAT-SPECT) or neuromelanin magnetic resonance imaging (MRI), and cerebrospinal fluid (CSF)/plasma nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) levels, sirtuin activity markers, mitochondrial DNA (mtDNA) copy number, and inflammatory cytokine panel. A pharmacokinetic substudy should be conducted to measure plasma and, if possible, CSF levels of free and conjugated resveratrol/metabolites. Exploratory analyses should also be performed to investigate the effects of genetic subgroups, including SIRT1 polymorphisms and mitochondrial haplogroups. Furthermore, the formulation arm of the trial should investigate the relationship between bioavailability and clinical response by comparing micronized-liposomal and standard formulations of resveratrol. To improve the sensitivity of the trial, digital phenotyping using wearables and in-home sensors should be employed to capture motor fluctuations and bradykinesia profiles at high resolution. This approach may provide valuable insights into the effects of resveratrol on motor symptoms in patients with Parkinson's disease.

14. CONCLUSION

The cumulative evidence indicates that the resveratrol-SIRT1 axis presents a potential avenue for intervention in conjunction with key nodes of Parkinson's disease pathophysiology, including mitochondrial dysfunction, oxidative stress, inflammation, proteostasis impairment, and synaptic plasticity. Notably, preclinical studies have consistently demonstrated neuroprotective effects; however, the generation of robust, standardized evidence at the clinical level remains an unfulfilled objective. To advance this area of research, it is recommended that formulations be developed with a focus on bioavailability, combination strategies targeting NAD⁺ metabolism be explored, and biomarker-enriched, long-term randomized trials be prioritized. This approach will provide the most realistic means of evaluating the potential of resveratrol to transition from a symptomatic supplement to a disease-modifying therapeutic intervention.

REFERENCES

- Agarwal, P., et al. (2020). Dietary patterns and risk of Parkinson disease. *Movement Disorders*, 35(3), 472–481. <https://doi.org/10.1002/mds.27910>
- Ahlskog, J. E., & Muentner, M. D. (2001). Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement Disorders*, 16(3), 448–458. <https://doi.org/10.1002/mds.1090>
- Amri, A., Chaumeil, J. C., Sfar, S., & Charrueau, C. (2012). Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations? *Journal of Controlled Release*, 158(2), 182–193. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.09.083>
- Ascherio, A., & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: Risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, 15(12), 1257–1272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
- Bhatt, J. K., Thomas, S., & Nanjan, M. J. (2022). Resveratrol supplementation in neurodegenerative disorders: A pilot clinical appraisal. *Journal of Dietary Supplements*, 19(6), 701–714. <https://doi.org/10.1080/19390211.2021.1875887>
- Bloem, B. R., et al. (2021). The personalized care approach for Parkinson's disease: The Dutch model. *The Lancet Neurology*, 20(11), 908–921. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00206-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00206-7)
- Canto, C., et al. (2015). NAD⁺ metabolism and the control of energy homeostasis: A balancing act between SIRT1 and PARPs. *Molecular Metabolism*, 3(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.12.006>

- Chang, R. C. C., et al. (2012). Neuroprotective mechanisms of resveratrol in microglia-mediated neuroinflammation. *Neurobiology of Aging*, 33(7), 1231.e1–1231.e10. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.009>
- Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. V. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, 8(5), 464–474. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70068-7)
- Dasgupta, B., & Milbrandt, J. (2007). Resveratrol stimulates AMP kinase activity in neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(17), 7217–7222. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610068104>
- de la Rubia, J. E., et al. (2019). Efficacy and tolerability of resveratrol in mild to moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with biomarker evaluation. *Nutritional Neuroscience*, 22(9), 650–657. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1413563>
- Dorsey, E. R., & Bloem, B. R. (2018). The Parkinson pandemic—A call to action. *JAMA Neurology*, 75(1), 9–10. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3299>
- Espay, A. J., et al. (2020). Disease modification and biomarker development in Parkinson disease: Gaps and opportunities. *Neurology*, 94(11), 532–544. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009052>
- Fachel, F. N. S., et al. (2022). Intranasal resveratrol for brain delivery: Formulation advances and challenges. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 170, 66–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.11.008>

- Feigin, V. L., et al. (2019). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: A systematic analysis. *The Lancet Neurology*, 18(11), 939–953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30223-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30223-6)
- Fox, S. H., et al. (2018). International Parkinson and Movement Disorder Society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 33(8), 1248–1266. <https://doi.org/10.1002/mds.27372>
- Gao, X., et al. (2015). Synergistic neuroprotection by polyphenol combinations: Mechanisms and translational potential. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 14(10), 1306–1316. <https://doi.org/10.2174/1871527314666151111121453>
- Goldman, S. M. (2014). Environmental toxins and Parkinson's disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 54, 141–164. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-135937>
- Healy, D. G., et al. (2008). Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(2), 221–222. <https://doi.org/10.1002/mds.21876>
- Hubbard, B. P., & Sinclair, D. A. (2014). Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(3), 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.12.004>
- Jankovic, J., & Tan, E. K. (2020). Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology*,

- Neurosurgery & Psychiatry, 91(8), 795–808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>
- Jin, F., et al. (2008). Neuroprotective effect of resveratrol on MPTP-induced Parkinson's disease in mice. *European Journal of Pharmacology*, 600(1–3), 78–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.10.005>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Klein, C., & Westenberger, A. (2012). Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(1), a008888. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008888>
- Liu, C., et al. (2015). Resveratrol promotes autophagy and reduces alpha-synuclein levels in neuronal models. *Molecular Neurobiology*, 52(1), 113–122. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8848-3>
- Neves, A. R., et al. (2016). Resveratrol delivery to the brain with nanocolloids for neurodegenerative diseases. *Journal of Controlled Release*, 222, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.12.016>
- Okun, M. S. (2012). Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 367(16), 1529–1538. <https://doi.org/10.1056/NEJMct1208070>
- Postuma, R. B., & Berg, D. (2016). Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 12(11), 622–634. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.152>

- Postuma, R. B., et al. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Pringsheim, T., et al. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 29(13), 1583–1590. <https://doi.org/10.1002/mds.25945>

KANSER HÜCRE HATLARININ FTIR SPEKTROSKOPİSİ İLE İNCELENMESİ

Çisem ALTUNAYAR ÜNSALAN¹

1. GİRİŞ

İnsan tümöründen türetilen hücre hatları, kanser araştırmalarının temel taşlarından biri olmakta ve malignite sürecini yönlendiren genetik ve epigenetik değişiklikler hakkındaki anlayışımızı şekillendirmektedir. Moleküler ve hücre biyolojisi çalışmalarına ek olarak, kanser hücre hatları, ilaç taraması ve biyobelirteç keşfi gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Araştırma açısından hücre kültürü, bol miktarda canlı hücre, deneysel faktörlerin kontrol kolaylığı ve ortak referans model sistemleri olma gibi benzersiz avantajlar sunmaktadır (Ahmed vd., 2013).

Kanser hücre hatları, çok çeşitli tümör tiplerini temsil etmektedir ve bozulmalara verdikleri yanıtlarda büyük çeşitlilik göstermektedir. Bu sayede kanser hastası popülasyonunu tanımlayan hastalık heterojenliğini yakalamak için önemli bir model sistem sağlamaktadır (Klijn vd., 2015). Faydaları, öncelikle deneysel amaçlar için sınırsız bir biyolojik materyal kaynağı sağlama kabiliyetleriyle bağlantılı olmaktadır. Doğru koşullar ve uygun kontroller altında, doğrulanmış kanser hücre hatları, köken aldıkları kanserin genetik özelliklerinin çoğunu korumaktadır (Mirabelli vd., 2019).

Infrared spektroskopisinin, özellikle de Fourier dönüşüm infrared (FTIR) spektroskopisinin kullanım potansiyeli, son

¹ Doç. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Biyofizik ABD, cisemaltunayar@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6479-4223.

birkaç yıldır kanser teşhisinde popülerlik kazanmaktadır (Tomas vd., 2022). Araştırmalar, FTIR spektroskopisinin kanser teşhisi için oldukça umut verici bir teknik olarak kabul gördüğünü göstermektedir (Owens vd., 2014; Lima vd., 2015; Wu vd., 2015). Bu yöntem, öncelikle kanser ilerlemesi sırasında proteinler, lipitler, nükleik asitler ve karbohidratlar dahil olmak üzere biyomoleküler fonksiyonel gruplar içindeki titreşim modlarındaki ve bağlardaki önemli değişikliklerden yararlanmaktadır (Song vd., 2025). FTIR spektroskopisi, normal ve kanser hücreleri arasındaki moleküler konformasyon ve moleküller arası etkileşimlerdeki farklılıklar hakkında bilgi sağlamak için kullanılabilir ve hücrelerin biyokimyasal bileşimi ile membranla ilişkili proteinler ve lipitler hakkında kantitatif veriler sağlayabilmektedir (Gieroba vd., 2020). Bu nedenle, FTIR spektroskopisi, insan dokularındaki ve hücrelerindeki biyokimyasal değişiklikleri moleküler düzeyde tespit etmek için güçlü, etkili ve invaziv olmayan bir araçtır (Maziak vd., 2007; Sheng vd., 2015).

Bu çalışmanın temel amacı, farklı kanser hücre hatlarının biyokimyasal ve yapısal özelliklerini FTIR spektroskopisi aracılığıyla moleküler düzeyde karşılaştırmalı olarak incelemektir. Bu sayede, normal ve malign hücreler arasındaki kimyasal farklılıkların belirlenmesi, protein, lipit ve nükleik asit bileşenlerindeki spektral değişimlerin tanımlanması ve bu bulguların tanısal biyobelirteç geliştirme çalışmalarına katkı sağlaması hedeflenmektedir. Ayrıca çalışma, FTIR verilerinin çok değişkenli istatistiksel analiz yöntemleriyle birlikte değerlendirilerek kanserin erken teşhisi ve hücresel farklılaşmanın izlenmesine yönelik potansiyel uygulamalarını ortaya koymayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser Hücre Hatları

Kanser hücre hatları, kanser araştırmalarında ve ilaç keşiflerinde yaygın olarak kullanılan değerli *in vitro* model sistemleridir. Kullanımları, öncelikle deneysel amaçlar için sınırsız bir biyolojik materyal kaynağı sağlama konusundaki özel kabiliyetleriyle bağlantılıdır (Mirabelli vd., 2019).

1951’de serviks karsinomu olan bir hastadan elde edilen HeLa tümör hücre hattının tanımlanmasından bu yana, insan tümörlerinden elde edilen kalıcı kültürler, kanser biyolojisinin neredeyse her yönünü araştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (Wistuba vd., 1998). İnsan tümörlerinden oluşturulan hücre hatları, kontamine edici stromal hücrelerden arındırılmış, sınırsız ve kendi kendini kopyalayan bir kötü huylu hücre kaynağı sağlar ve böylece dünya çapındaki araştırmacılar tarafından incelenebilir. Örneğin, insan akciğer tümörlerinden elde edilen bu tür kalıcı kültürler, akciğer kanseri biyolojisinin neredeyse her yönünü araştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (Wistuba vd., 1999).

İnsan kanser hücre hatları yaygın olarak kullanılan deneysel bir araçtır ve kanser araştırmalarında kullanımlarının çeşitli avantajları bulunmaktadır. Örneğin, geniş bir tümör tipi yelpazesi ticari olarak temin edilebilir, *in vitro* kültürleri kolaydır ve önemli miktarda yüksek kaliteli RNA ve DNA sağlarlar (Paz vd., 2003).

Yeni bir hücre hattı yayınlanırken ayrıntılı bir karakterizasyon, kültürün ölümsüzlüğü, neoplastisitenin kanıtı, hücrelerin gerçek kökeninin doğrulanması, bilimsel önemi ve hücre hattının diğer araştırmacılar için erişilebilirliği son derece önemlidir. Bu şekilde, doğru koşullar altında ve uygun kontrollerle, doğru şekilde doğrulanmış kanser hücre hatları, köken kanserin özelliklerinin çoğunu korur ve tıbbi araştırmaların

ilerlemesi için faydalı model sistemler haline gelir (Mirabelli vd., 2019).

Kanser hücre hatlarının genetiği ve transkriptomikleri konusundaki gelişmelere paralel olarak, Kanser Genom Atlası (TCGA) veritabanı, kanser türleri arasında ve içinde tümörler arasında büyük bir moleküler çeşitlilik olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, bu çeşitliliğin tedavi yanıtı üzerindeki işlevsel sonuçlarını anlamak, dünya çapında birçok araştırma laboratuvarı için temel bir görev haline gelmiştir. Sonuç olarak, hasta tümörlerinde gözlemlenen çeşitliliği yakalamak ve moleküler sapmalar, kanser fenotipleri ve terapötik yanıt arasındaki karmaşık ilişkileri aydınlatmakta çok sayıda insan için kanser hücre hattının kapsamlı moleküler profillerini karakterize etmek esastır (Mirabelli vd., 2019).

2.2. Hücre Hatlarının Tarihsel Gelişimi

Kanser araştırmalarının tarihi ve sürekli hücre hatlarının oluşturulması yakından ilişkilidir. Doku kültürü teknikleri, canlı dokuların kültürünü tanımlayan ilk çalışmanın 1907’de Johns Hopkins Üniversitesi Anatomi Bölümü’nde Harrison tarafından raporlandığı 20. yüzyılın başlarında ortaya çıkmıştır (Harrison, 1908). Bir dizi *in vitro* deneyde, “pıhtılaşabilir lenf”e nakledilen kurbağanın embriyonik dokularının normal şekilde gelişebildiği gösterilmiştir ve bu çığır açan rapor biyomedikal araştırmalarda bir dönüm noktası olarak kabul edilmiştir. Çünkü ilk kez “vücut dışında hücre büyümesinin” mümkün olduğunu göstermiştir. 1911’de New York’taki Rockefeller Tıbbi Araştırma Enstitüsü’nde Montrose T. Burrows ve Alexis Carrel, doku kültüründe tavuk embriyo hücrelerini yetiştirebilmiştir. Bu başarılı deney, farklı kökene sahip dokulardan elde edilen hücrelerin *in vitro* kültürünü standardize etmek için temel protokolü tanımlamıştır. Özellikle, sıçanlardan, köpeklerden ve insanlardan elde edilen tavuk Rous sarkomu ve karsinom

örnekleri, at veya sığır plazması kullanılarak *in vitro* kültürlenmiştir (Carrel ve Burrows, 1911). 1951’de, fizyolojik ve transforme hücrelerin büyümesi için biyokimyasal gereksinimlerin tanımlanmasındaki gelişmeler, Dr. George Otto Gey’in Baltimore’daki Johns Hopkins Hastanesi’nde HeLa adlı ilk ve tanınmış insan sürekli hücre hattını oluşturmaya olanak sağlamıştır (Scherer vd., 1953). “HeLa” adı, HeLa hücrelerinin türetildiği serviks karsinomu hastalığına yakalanmış genç bir kadın olan Henrietta Lacks’ın kısaltmasıdır. HeLa hücre hattının oluşturulması, hücre biyolojisi tarihinde bir başka dönüm noktası olarak kabul edilebilmiş ve kanser araştırmaları alanında yeni ufuklar açmıştır (Mirabelli vd., 2019).

HeLa hücre hattının oluşturulmasından birkaç yıl sonra, 1963’te, Nijerya’daki Ibadan Üniversitesi’nde Robert James Valentine Pulvertaft, Burkitt lenfomasından etkilenen Nijeryalı bir hastadan, ilk insan sürekli hematopoietik hücre hattı olan RAJI hücre hattını oluşturmuştur (Pulvertaft, 1964). RAJI hücre hattının Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu tarafından oluşturulan bir model sistem olduğu art arda kanıtlanmış olsa da, *in vitro* büyümesi için gerekli kültür koşullarının tanımlanması, süspansiyon halinde büyüyen yeni hücre hatlarının stabilizasyonunun yolunu açmıştır. Ayrıca, rekombinant büyüme faktörlerinin ve şartlandırılmış ortamların mevcudiyeti, özellikle 1980’ler ve 1990’larda, miyeloid ve lenfoid lösemi alt grup sınıflandırmasının neredeyse tüm adımlarını kapsayan bir dizi hematopoietik hücre hattının stabilizasyonuna olanak sağlamıştır (Mirabelli vd., 2019).

2.3. FTIR Spektroskopisi

Moleküler bir yapıyı oluşturan moleküllerdeki tüm fonksiyonel gruplar oda sıcaklığında titreşim halindedir. Bu yapıya bir infrared ışın gönderildiğinde, moleküllerdeki çeşitli fonksiyonel grupların titreşim frekanslarına tam olarak karşılık

gelen frekanstaki infrared ışığın bir kısmı soğurulur. Soğurulan bu farklı frekanslardaki infrared ışık, bir infrared dedektör tarafından algılanabilir ve bir infrared spektrum olarak gösterilir. Bir moleküler yapıya ait infrared spektrum, moleküllerdeki farklı fonksiyonel gruplar tarafından yapılan infrared soğurmanın sonucu olarak ortaya çıkan, farklı frekans ve şiddetlerdeki birçok soğurma bandından oluşur. Bu bantların frekansları ve şiddetleri sırasıyla fonksiyonel grupların titreşim frekansları, polar özellikleri ve göreceli konsantrasyonları ile ilişkilidir. Dolayısıyla, fonksiyonel grupların yapısal özellikleri veya bulundukları çevre değiştiğinde, spektrumda gözlenen bantların frekansları ve şiddetleri de değişir. Frekanslar, şiddetler, bant şekilleri ve bant bölünmesi gibi infrared spektral parametrelerdeki değişiklikler yoluyla doku ve hücrelerdeki moleküler düzeydeki yapısal ve dinamik değişiklikler tespit edilmektedir (Maziak vd., 2007).

Biyomoleküllerin kimyasal bileşimindeki ve yapısındaki değişikliklerle ilişkili ayırt edici spektral özellikler, Fourier dönüşüm infrared (FTIR) spektroskopisi ile tanınabilmektedir ve bu da onu potansiyel bir tanı aracı haline getirmektedir. Dolayısıyla, hücreler veya dokular normalden kanserliye dönüştüğünde, çeşitli biyomoleküllerindeki fizikokimyasal yapı ve özelliklerdeki değişiklikler FTIR spektroskopisi ile eş zamanlı ve ayırım gözetmeksizin incelenebilmektedir. FTIR, hematoksinin ve eozin (H&E) boyalı biyopsilerin geleneksel mikroskopik incelemesine kıyasla daha hızlı, uygun maliyetli ve objektiftir. Çünkü okuma, morfoloji yerine biyokimyasal özelliklerdeki değişikliklere dayanmaktadır. H&E boyamada sıklıkla karşılaşılan bir sorun olan gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenlik olasılığını ortadan kaldırmaktadır. Üstelik bu teknoloji, okumayı etkileyebilecek boyalar ve diğer kontrast maddeler kullanmaz. Bu nedenle, daha doğru ve tekrarlanabilir sonuçlar sağlamaktadır (Tomas vd., 2022). Ayrıca bu teknik minimum numune hazırlama, düşük numune miktarları, kısa

sürelî analiz, yüksek hassasiyet ve özgüllük gibi bazı avantajlar da sunmaktadır (Cañas vd., 2023).

Geleneksel biyolojik analizlerin aksine, FTIR spektroskopisi, bir numunenin kimyasal bileşimini karakterize eden titreşimsel bir tekniktir. FTIR spektroskopisi, nükleik asitleri, proteinleri, fosfolipitleri ve diğer biyolojik makromolekülleri analiz etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Wu vd., 2015). Minimum numune hazırlama ile tümörleri tespit etmede kolaylık ve tahribatsızlık avantajına sahiptir ve ayrıca belirli bileşenlerin hem nitel hem de nicel değerlendirmelerinin incelenmesine olanak tanır (Andrus ve Strickland, 1998; Wood vd., 1998; Li vd., 2018). FTIR spektroskopisi, doku veya hücredeki kimyasal değişikliklerin moleküler düzeyde incelenmesi için etkili ve invaziv olmayan bir tanı aracıdır (Di Giambattista vd., 2011; Derenne vd., 2011; Chonanant vd., 2011; Gasper ve Goormaghtigh, 2010; Dong vd., 2014). FTIR spektroskopisi, kanser hücrelerinde kanser ilacı tedavisinden sonra apoptoz ve nekrozu izlemek (Zelig vd., 2009; Gasparri vd., 2003) ve hücre farklılaşma süreçlerinin spesifik bir spektral imzasını elde etmek için (Mourant vd., 2003) başarıyla uygulanmıştır. Bu teknik, kanser ilaçlarının etkilerini izlemek ve sınıflandırmak ve ilaca dirençli kanser hücrelerini ilaca duyarlı kanser hücrelerinden ayırt etmek için kullanılmaktadır (Baker vd., 2014; Bertoli vd., 2001; Gieroba vd., 2020).

3. SONUÇ

Bu bölümde, FTIR spektroskopisinin hem kanser hücrelerinin normal hücrelerle karşılaştırılmasında hem de farklı kimyasal veya biyolojik ajanların kanser hücreleriyle etkileşiminin incelenmesinde kullanımına ilişkin literatürde yer alan çalışmalar genel hatlarıyla değerlendirilecektir. Özellikle, protein, lipit ve nükleik asit bantlarında gözlenen spektral

değişimlerin hücresel dönüşüm ve etkileşim süreçleriyle nasıl ilişkilendirildiği tartışılacak ve bu değişimlerin kanserin tanı, tedavi değerlendirmesi ve sınıflandırılmasında potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabilirliği ele alınacaktır.

Sheng ve ark. (2015), neoplastik karaciğer hücrelerinin (SMMC-7721, Bel-7402 ve HepG2) normal karaciğer hücrelerine (LO2) kıyasla biyokimyasal değişimleri moleküler düzeyde FTIR spektroskopisi ile incelemiştir. Amid bantları göz önüne alındığında, amid A bandı kanser hücrelerinde 3282 cm^{-1} 'de pik meydana getirirken, normal hücrelerde bu pikin 3317 cm^{-1} 'e kaydığı gözlenmiş olup, bu durumun proteinlerdeki hidrojen bağlı N-H gruplarının değişimlerinden kaynaklanabileceği ortaya konulmuştur. Amid I bandı ise kanser hücrelerinde 1644 cm^{-1} 'de gözlenirken, normal hücrelerde 1630 cm^{-1} 'de yer aldığı ve bu durumun ikincil protein yapılarındaki değişimlerle bağlantılı olabileceği belirtilmiştir. Bel-7402'deki amid II bandı 1536 cm^{-1} 'de görülürken, LO2'de 1532 cm^{-1} 'e kaymıştır. Amid III bandı SMMC-7721 ve Bel-7402 için 1300 cm^{-1} 'de bulunurken, HepG2 ve LO2 için 1311 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Lipit bantları göz önüne alındığında, karbonil bandının, kanser hücrelerinde 1744 cm^{-1} 'de, normal hücrelerde ise bu durumun 1740 cm^{-1} 'e kaydığı saptanmıştır. Öte yandan, normal hücrelerde 1713 cm^{-1} 'de belirgin bir pik gözlenmiş iken, kanser hücrelerinde bu pik pek belirgin olarak görülmemektedir. Bu durum, kanser hücreleri ile normal hücreler arasındaki lipit ve yağ asitlerinin yapısal farklılıklarını ortaya koymaktadır. 1393 cm^{-1} civarındaki bant, lipitlerdeki CH_3 bükülmesinden veya karboksilatın simetrik karbonil gerilmesinden kaynaklanabileceği belirtilirken, kanser hücrelerinde 1396 cm^{-1} 'de ve normal hücrelerde daha düşük dalga sayısı olan 1391 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Bu da lipit/karboksilat yapısının ve içeriğinin kanser hücreleri ile normal hücreler arasında farklı olabileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmada ayrıca hiyerarşik kümeleme analiz de yapılmıştır.

Bunun için Ward algoritması ve Öklid uzaklığı kullanılarak 1750-800 cm^{-1} bölgesine hiyerarşik kümeleme analiz uygulanmıştır. Elde edilen dendrogramdan karaciğer kanseri hücre hatları ile normal karaciğer hücre hatlarının iki gruba ayrıldığı görülmüştür (Sheng vd., 2015).

Cañas ve ark. (2023), primer fibroblastlar ile serviks kanseri hücre hatları (HPV-16 pozitif SiHa, HPV-18 pozitif HeLa ve HPV negatif C33) arasındaki metabolitleri nicel olarak analiz etmek için zayıflatılmış toplam yansıma Fourier dönüşüm infrared (ATR-FTIR) spektroskopisinden yararlanmış ve örnekler arasında ayırım yapmak için kemometrik analizde temel bileşen analizini (PCA) kullanmıştır. Her bir hücre hattından dokuz spektrum (üç farklı günde üçer kez) olacak şekilde toplam otuz altı spektrum incelenmiş ve tüm örneklerin benzer piklere sahip olduğu ancak bu piklerin konumlarında bazı farklılıkların olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen spektrumlar incelendiğinde on beş pik, iki farklı spektral aralıkta tespit edilmiştir. Bunlardan ilki karbohidratlar, nükleik asitler, proteinler ve lipidlerle ilişkili olan 950-1800 cm^{-1} arasındaki parmak izi bölgesine karşılık gelmektedir. Diğeri ise 2800-3000 cm^{-1} spektral aralığında lipidler ve proteinlerle ilişkili olan bölgedir. Ayrıca 2300-2500 cm^{-1} arasındaki pikler de ölçüm koşullarındaki CO_2 katkısı ile ilişkilidir. HPV negatif serviks kanseri hücre hattı C33A, 970, 1072, 1152 ve 1220 cm^{-1} 'de en düşük şiddete sahip olmakla birlikte bu pikler protein fosforilasyonu, nükleik asitlerin PO_2 simetrik gerilmesi, proteinlerin C-C ve C-O gerilmesi ve nükleik asitlerin PO_2 asimetrik gerilmesiyle ilişkilidir. Ayrıca 1238, 1398, 1540 ve 1640 cm^{-1} 'deki pikler nükleik asitlerdeki fosfat gerilmesi, CH_2 gerilmesi (fosfolipitler) ve sırasıyla Amid III ve Amid I ve II ile ilişkilidir. HPV-16 ve HPV-18 pozitif kanser hücre hatlarının (sırasıyla SiHa ve HeLa) onkogeneze ilişkili bu piklerinde en yüksek şiddete sahip olduğu da görülmektedir. Öte yandan, farklı spektral bölgeler kullanarak verilerin

görselleştirilmesini sağlamak için bir PCA modeli oluşturulmuş olup 970–1150 cm^{-1} aralığının örnekleri hücre tipine göre kümelemeye olanak sağladığı sonucuna varılmıştır. Böylece primer hücreler kanserli olanlarla karşılaştırıldığında, bu bölgedeki piklerin konumlarının farklı olduğu yönündeki önceki gözlemle tutarlı sonuçlar elde edilmiş ve PCA modelinden PC1, PC2 ve PC3 için sırasıyla %72, %18 ve %5’lik açıklanan varyans saptanmıştır (Cañas vd., 2023).

Derenne ve ark. (2013), üçü doğal (kurkumin, epigallokateşin gallat (EGCG) ve kuersetin) ve üçü de kimyasal yapısı yakından ilişkili sentetik polifenollere maruz bırakılan kanser hücrelerini (insan T98G glioblastoma hücre hattı (CRL-1690)) analiz etmek için FTIR spektroskopisi kullanmıştır. T98G glioma hücreleri çalışılan altı polifenolle (IC_{50} büyüme inhibitör konsantrasyonlarında) 2, 6 ve 24 saat boyunca muamele edilmiş ve her deneysel durum için 18 ile 27 FTIR spektrumu kaydedilmiştir. Her bir spektrumun ortalaması alınmış ve spektrumlardaki benzerlikleri ve farklılıkları kanıtlamak için her üç deney zamanı (2, 6 ve 24 saat) göz önüne alınarak istatistiksel analizler uygulanmıştır. İlk olarak polifenollere maruz kalan T98G glioma hücrelerinin ortalama spektrumlarından kontrol hücrelerine ait ortalama spektrumlar çıkarılmış ve böylece fark spektrumları elde edilmiştir. Bu fark spektrumları göz önüne alınarak, altı polifenolün üç deneysel zamanının (2, 6 ve 24 saat) her birinde karşılaştırmak ve sınıflandırmak için hiyerarşik bir sınıflandırması oluşturulmuştur. Sınıflandırma 3000–2800 cm^{-1} , 1800–1700 cm^{-1} ve 1600–1000 cm^{-1} olmak üzere üç spektral aralıkta gerçekleştirilmiştir. Öncelikle kümelerin 2. ve 6. saatteki şekillerinin aynı olmadığı görülmüştür. 2. saatte biri doğal diğeri sentetik olmak üzere iki grup saptanmıştır. 6 saatlik inkübasyondan sonra, 3 sentetik molekül hala kümelenmiş halde iken, kurkumin diğer doğal bileşiklerle gruplanmamış şekilde bulunmuştur. Ayrıca üç sentetik polifenol olan 13a, 13b ve 13c, 2

ve 6 saat sonra analiz edildiğinde kümelenmiş halde kalmakta iken, 24 saatte ise kuersetin ve EGCG ile 13a kümelerinin, 13b ve 13c ile kurkumin kümelerinin oluştuğu saptanmıştır. Aynı çalışmaya inkübasyon süreleri de dikkate alınacak şekilde PCA istatistiksel analizleri de uygulanmış ve elde edilen sonuçlar dikkate alındığında 2 boyutlu gösterimde çoğu molekül çifti için farklar çok anlamlı bulunmamış çünkü %95 güven aralığı elipsleri özellikle 2 ve 6 saatlik gösterimlerde büyük ölçüde örtüşmüştür (Derenne vd., 2013).

Liu ve ark. (2018), arsenik trioksit (ATO)'nun akciğer kanseri (A549) hücre apoptozunu indüklemeye mekanizmasını derinlemesine anlamak amacıyla FTIR spektroskopisinden yararlanmıştır. Kontrol grubuna ile ATO ile muamele edilen gruba ait spektrumların ortalaması alınmış ve her bir spektrum üç esas gruba ayrılmıştır. Bunlardan lipitler ile ilişkili olanlar yaklaşık 2952, 2921, 2869, 2851, 1743, 1452 ve 1395 cm^{-1} civarındaki bantlara karşılık gelmiştir. 3275, 1640, 1531 ve 1316 cm^{-1} civarındaki bantlar proteinlerle ve 1229, 1081 ve 972 cm^{-1} civarındaki bantlar ise nükleik asitlerle yakından ilişkili olduğu görülmüştür. Her iki hücre grubu bu üç bölge için karşılaştırıldığında pik konumlarında belirgin bir kaymanın meydana gelmediği saptanmıştır. Öte yandan, test grubu ile kontrast grubu arasındaki farklılıkları ortaya koymak amacıyla sekiz pik alanı (A1743, A1640, A1531, A1452, A1395, A1229, A1081 ve A972) seçilmiş ve bu pik alanları (A1640/A1531, A1531/A972, A972/A1743, A1395/A1452 ve A1081/A1229) oranlanmış ve karşılaştırılmıştır. A1640/A1531 pik alan oranları incelendiğinde, 1640 ve 1531 cm^{-1} bantları sırasıyla amid I ve amid II bandına karşılık gelmektedir. Amid I/amid II, proteinlerin yapısal değişikliklerini göstermek için kullanılmaktadır. Test grubu için bu oran 1,7278 iken kontrast grubu için 1,8287 olarak bulunmuştur. Bu durum, proteinin sekonder yapısının apoptotik süreç sırasında değiştiğini göstermiştir. A1531/A972 pik alan

oranları incelendiğinde, 972 cm^{-1} civarındaki bant, DNA omurgasındaki C-C/C-O gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır ve 1240 ve 1080 cm^{-1} civarındaki bantlar gibi iyi bilinen bir DNA bandına karşılık gelmektedir. $A1531/A972$ oranı, protein içeriğinin DNA içeriğine göre değişimini göstermek için kullanılmaktadır. Test grubu için bu oran $50,8846$ iken, kontrast grubu için $54,9651$ olarak bulunmuştur. ATO, A549 hücrelerinin DNA sentezini engelleyebileceğinden, test grubunda DNA içeriği azalmaktadır. Öte yandan, apoptotik hücrelerin membran geçirgenliğinin artması, hücre içi proteinlerin hücre membranından sızmasına yol açacağından dolayı test grubunda protein içeriği azalmaktadır. Sonuç olarak, test grubunda bu değerin daha düşük olması apoptoz sırasında protein içeriğinin DNA içeriğinden daha hızlı azaldığını göstermektedir. $A972/A1743$ pik alan oranları incelendiğinde, 1743 cm^{-1} civarındaki bant, lipidlerin karbonil gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. $A972/A1743$, DNA içeriğinin lipid içeriğine göre değişimini belirlemek için kullanılmaktadır. Bu değer, test grubu için $2,0291$ iken, kontrast grubu için $2,5935$ olarak bulunmuştur. Apoptotik hücrelerde, lipid içeriği, membran alanının artmasıyla birlikte artmakta iken DNA içeriği ise eş zamanlı olarak azalmaktadır. Bu sebeple bu oran test grubunda daha düşük olarak meydana gelmektedir. $A1395/A1452$ pik alan oranları incelendiğinde, 1395 ve 1452 cm^{-1} civarındaki bantlar, lipidlerin sırasıyla metil bükülmesinden ve metilen deformasyonundan kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla bu oran, lipidlerdeki yapısal değişikliklere karşılık gelmektedir. $A1395/A1452$ oranı test grubu için $17,2955$ iken, kontrast grubu için $24,9616$ olarak hesaplanmıştır. Bu durum lipidlerin yapısının apoptoz sırasında değiştiğini ortaya koymaktadır. $A1081/A1229$ pik alan oranları incelendiğinde, 1081 ve 1229 cm^{-1} civarındaki bantlar, esas olarak nükleik asitlerdeki PO_2 'nin simetrik ve asimetrik gerilme titreşimlerinden meydana gelmektedir. Bu oran, nükleik asitlerin yapısal değişikliklerini belirlemek için

kullanılmaktadır. Test grubunda bu oran 2,7237 iken kontrast grubunda 2,5648 olarak bulunmuştur. Böylece nükleik asitlerin yapısının apoptoz sırasında değiştiği görülmektedir (Liu vd., 2018).

Gieroba ve ark. (2020), farklı konsantrasyonlarda ksantohumol (XN)'e maruz kalan PC-3 (insan prostat adenokarsinomu) ve T47D (östrojen reseptörü pozitif insan meme adenokarsinomu) hücrelerindeki spektral değişiklikleri analiz etmek için FTIR spektroskopisinden yararlanmıştır. NHDF (normal insan dermal fibroblastları) normal hücreleri ve PC-3 ve T47D kanser hücreleri için 4000 ile 900 cm^{-1} arasındaki spektral bölgede ATR-FTIR spektrumları kaydedilmiştir. Hücreler, hücre canlılığının inhibisyonuna göre seçilen konsantrasyonlarda (PC-3 hücreleri için 5 μM ve 20 μM , T47D ve NHDF hücreleri için 5 μM ve 15 μM) XN ile muamele edilmiştir. XN ile muamele edilen NHDF hücrelerine ait spektrumlar göz önüne alındığında, kontrol NHDF'lerinkine göre bant pozisyonunda ve şiddetinde küçük kaymalar görülmüştür. Kanser hücrelerinin spektral analizi dikkate alındığında ise biyokimyasal hücresel parmak izi bölgelerinde bazı önemli farklılıklar olduğu saptanmıştır. Amid gruplarının C=O ve N-H gerilme titreşimlerinden meydana gelen amid I ve amid II arasındaki absorbans oranı, proteinlerdeki yapısal değişiklikleri belirlemek için kullanılmakta olup normal hücrelerde (NHDF) ve T47D kanser hücrelerinde bu oran (amid I/amid II) 2 olarak bulunmuştur. XN ile tedavi edilen PC-3 hücreleri için ise bu oranda önemsiz farklılıklar gözlemlenmiştir. Nükleik asit içeriğindeki azalma, RNA/DNA absorbans oranının analizi ve yaklaşık 1079 cm^{-1} 'deki absorbansın izlenmesiyle saptanmaktadır ve bu değer, DNA moleküllerindeki fosfodiester grubunun PO₂'sinin titreşim moduna karşılık gelmektedir. Normal hücrelerde 1079 cm^{-1} 'de merkezlenen absorpsiyon piki, her iki kanserli hücre tipinde de (5–10 cm^{-1}) kaymıştır. Bu da anormal hücrelerde DNA moleküllerinin daha sıkı paketlenildiğini

göstermektedir. Amid I/DNA oranındaki artış göz önüne alındığında, nükleik asit içeriğindeki genel azalma ve hücre döngüsü fazıyla yakından ilişkili DNA paketlenmesindeki artış hakkında bilgi sağlamaktadır. XN ile muamele edilen PC-3 kanser hücrelerinde bu oranındaki artış, daha fazla kromatin yoğunlaşmasıyla sağlanabilmektedir. T47D kanser hücrelerindeki ters eğilim ise, DNA'nın çift sarmalının enzimlerin yardımıyla açıldığı yoğun DNA replikasyonu ile ilişkilendirilmektedir. 2800 ile 3000 cm^{-1} arasındaki spektral bölge, esas olarak yağ asitlerinde bulunan CH_2 ve CH_3 gruplarının simetrik ve asimetrik gerilme titreşimlerine karşılık gelmektedir. CH_2/CH_3 oranı, PC-3 hücrelerine 5 μM XN ve T47D hücrelerine 15 μM XN uygulandıktan sonra artmıştır. Bu durum, CH_3 sayısının CH_2 sayısına göre artması nedeniyle lipid zincirlerinin apoptoz sırasında değişebileceğini ortaya koymaktadır (Gieroba vd., 2020).

Shakya ve ark. (2021), üç farklı melanom hücre hattını (IPC-298, SK-MEL-30 ve COLO-800) FTIR spektrumlarına göre ayırt etmeyi amaçlamıştır. Her üç hücre hattının FTIR spektrumları 1000–4000 cm^{-1} arasındaki spektral bölgede incelenmiş ve daha sonra spektrumlar üç ayrı bölgeye ayrılmıştır. Bunlardan ilki olan 1000–1480 cm^{-1} aralığındaki bantlar karbohidratların, nükleik asitlerin ve fosfatların hücresel bileşenlerinden kaynaklanmaktadır. 1072 ve 1238 cm^{-1} 'deki bantlar, nükleik asitlerin ve fosfolipitlerin simetrik ve antisimetrik fosfat gerilme titreşim bantlarına karşılık gelmektedir. İkincisi, 1481–1800 cm^{-1} aralığında, protein bantları, yani 1539 cm^{-1} 'deki amid II ve 1655 cm^{-1} 'deki amid I bantları gözlenmektedir. Amid I bandı, peptit omurgasının $\text{C}=\text{O}$ gerilme titreşiminden ve $\text{C}-\text{N}$ titreşiminin eşleşmesinden kaynaklanırken, amid II bandı esas olarak $\text{C}=\text{O}$ gerilme titreşiminden ve $\text{N}-\text{H}$ bükülme modlarının eşleşmesinden kaynaklanmaktadır. Son olarak, 2835–3630 cm^{-1} aralığı ise,

lipitlerin ve N-H amino grubunun absorpsiyonundan kaynaklanmaktadır. Proteinlerin NH gruplarının gerilme titreşiminden kaynaklanan 3298 cm^{-1} 'deki gözlenen bant ise amid A bandıdır. Üç melanom hücre hattının spektrumları, belirgin bantların ve bant pozisyonlarının absorpsiyonlarında farklılıklar göstermiştir. Metastatik hücre hatlarında (SK-MEL-30 ve COLO-800), primere (IPC-298) kıyasla amid I ve amid II bantlarının absorpsiyon şiddetlerinde bir artış saptanmıştır. Bu durum doğal protein yapısında bir değişiklik olduğunu ortaya koymaktadır. Amid A bölgesinde ise metastatik hücre hatlarındaki absorpsiyon primer hücre hattına göre daha zayıf olarak görülmüştür. Primer hücre hattı olan IPC-298 ile karşılaştırıldığında, metastatik COLO-800 hücre hattının antisimetrik fosfat bandında daha düşük dalga sayılarına doğru bant kayması gözlemlenmiş olup benzer durum metastatik SK-MEL-30 hücre hattının amid II bandında meydana gelmiştir. Öte yandan, çalışmada PCA kemometrik yöntemi, incelenen spektral aralığına ($1351\text{--}1480$, $1801\text{--}2999$ ve $3631\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$) uygulanmış ve elde edilen sonuçlarda kesin kümeler oluşmamış ve üç hücre hattı arasında önemli bir örtüşme meydana gelmiştir. Bunun üzerine, her hücre hattının spektrumlarını daha iyi sınıflandırmak için kısmi en küçük kareler ayırıcı analizi (PLS-DA) gerçekleştirilmiştir. Model, primer IPC-298 hücre hattı ve metastatik SK-MEL-30 ve COLO-800 hücre hatları için sırasıyla %85, %95,75 ve %96,54 ortalama duyarlılık ve %97,80, %92,14 ve %98,64 ortalama özgüllük değerleri ile yüksek tanıma oranı göstermiştir. Böylece, FTIR spektroskopisinin primer ve metastatik melanom hücre hatları arasında bir ayrım yapabileceğini ve melanomun metastatik potansiyelini de karakterize edebileceğini ortaya koymuştur (Shakya vd., 2021).

Draux ve ark. (2009), akciğer kanseri hastalarının tedavisinde kullanılan bir antitümör ilacı olan gemsitabinin küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre hattı Calu-1 üzerine doza

bağlı etkisini incelemek için FTIR spektroskopisi kullanmıştır. Calu-1 hücre popülasyonlarının FTIR spektrumları sırasıyla 24, 48 ve 72 saat boyunca 0,1, 1, 10 ve 100 nM gempitabin ile muamele edilen hücreler için elde edilmiştir. Elde edilen spektrumlar, lipitler (2800–3000 cm^{-1}), proteinler (1550–1680 cm^{-1}), nükleik asitler (1200–1250 cm^{-1}) ve polisakkaritler (900–1200 cm^{-1}) gibi farklı spektral bölgelere sahip hücre popülasyonunun FTIR spektrumunun klasik profilini sergilemiştir. Spektrumlar düşük konsantrasyonlar (0,1, 1 ve 10 nM) için oldukça benzer olup, 100 nM için ise küçük farklılıklar meydana getirmiştir. Ayırt edici spektral bölgeleri belirlemek için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Spektrumlar 3088–3049 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-H}}(\text{C}=\text{C}-\text{H})$), 2980–2947 cm^{-1} ($\nu_{\text{as(C-H)}}(\text{CH}_3)$), 2937–2909 cm^{-1} ($\nu_{\text{as(C-H)}}(\text{CH}_2)$), 2873–2845 cm^{-1} ($\nu_{\text{s(C-H)}}(\text{CH}_2)$) ve 1137–1106 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O}}(\text{riboz})$) bölgelerine ayrılmış ve hiyerarşik kümeleme analizi hesaplanmıştır. 24, 48 ve 72 saatlik sonuçlar, ilacın doza bağlı etkisini ve zamanla gruplar arası heterojenliğin arttığını göstermektedir. 24, 48 ve 72 saat maruz kalma süresi için, kontrol hücrelerine ve düşük doz (0,1 ve 1 nM) gempitabine karşılık gelen spektrumların bir küme oluşturduğu, buna karşın yüksek doz (10 ve 100 nM) gempitabine karşılık gelen spektrumların ise ayrı bir kümede gruplandığı görülmüştür (Draux vd., 2009).

Wu ve ark. (2015), farklı 5-florourasil (5-FU) konsantrasyonlarına (0-100 $\mu\text{g/mL}$) maruz kalan MCF-7 (insan meme adenokarsinomu hücre hattı) hücrelerindeki spektral değişiklikleri belirlemek ve kanser hücrelerinin kemoterapiye verdiği yanıtı değerlendirmek için ATR-FTIR spektroskopisinden yararlanmıştır. Belirgin bant şiddeti değişimleri, fosfolipitlerin ve lipitlerin absorbansına karşılık gelen 1741 cm^{-1} civarında bulunmuştur. 1741 cm^{-1} 'deki sinyal, 5-florourasilin artan dozuyla kademeli olarak artmıştır. Bu pik, fosfolipitlerin ester C = O gerilmesine karşılık geldiğinden dolayı,

elde edilen sonuçlar 5-florourasil tedavisinin bir sonucu olarak hücre membranındaki lipit ve esterleşmiş bileşenlerin arttığını göstermiştir. Öte yandan, MCF-7 hücre hacmi, 5-florourasil tedavisinden sonra azalmıştır. Bu durum membran yüzey alanında bir artışa ve böylece lipit içeriğinde de bir artışa neden olmuştur. MCF-7 hücrelerine ait spektrumda 1170 cm^{-1} 'de yeni bir pikin meydana geldiği ve bu pikin artan 5-florourasil konsantrasyonlarıyla 1153 cm^{-1} 'den kademeli olarak kaydığı görülmüştür. $1153\text{--}1170\text{ cm}^{-1}$ absorpsiyon bantları esas olarak C-O gerilme titreşimlerinin hidrojen ve hidrojen olmayan bağlarına karşılık gelmektedir. Bu C-O grupları esas olarak protein bileşenlerinden, örneğin serin, treonin ve tirozin kalıntılarından (C-OH) gelmektedir ve polisakkarit molekülü C-O gerilme titreşimleri de buna dahildir. Elde edilen bulgular, apoptoz sırasında MCF-7 hücrelerinde hidrojen bağı ve glikozilasyonun önemli rolünü ortaya koymaktadır. Bu üç amino asit fosforile protein kinazın substratlarıdır ve bu da fosforilasyonun veya defosforilasyonun hücrelerde sinyal iletiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Wu vd., 2015).

Li ve ark. (2018), normal (insan yumurtalık yüzey epitel hücre hattı (HOSEpiC)) ile çeşitli heterojen yumurtalık kanseri hücre hatları (ES2, A2780, OVCAR3, SKOV3 ve IGROV1) arasındaki biyokimyasal farklılıkları FTIR spektroskopisi kullanarak $4000\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki spektral bölgesinde karşılaştırmıştır. Her hücre hattı için elde edilen spektrumlar göz önüne alındığında, hücre membranlarındaki yağ asitlerinin C-H gerilme bölgesinde ($3000\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$), fosfolipitlerin ester C=O gerilmesinde ($1800\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$) ve amino asit yan zincirlerinin ve bazı lipitlerin C-H bükülme titreşimlerinde ($1500\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$) belirgin spektral farklılıklar olduğu görülmüştür. Kanser hücre hatları için elde edilen spektrumlar normal hücre hattı için elde edilenden önemli ölçüde farklılık göstermiştir. 2958 ve 2925 cm^{-1} ($\nu_{\text{asimetrik}}\text{ CH}_3$ ve CH_2), 2872 ve 2854 cm^{-1} ($\nu_{\text{simetrik}}\text{ CH}_3$ ve CH_2)

bant sinyalleri, lipidlerde bulunan alkil zincirlerine karşılık gelmektedir. Bant şiddetleri analiz edildikten sonra, normal hücre hattı ile karşılaştırıldığında, beş kanser hücre hattında 2925 ve 2854 cm^{-1} şiddetlerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu durum, ES2, A2780, OVCAR3 ve IGROV1 dört kanser hücresinde daha düşük miktarda lipid olduğunu ortaya koymakta olup, kanser hücre hatlarının kendi aralarında da heterojen özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir. 1242 cm^{-1} ($\nu_{\text{as}}\text{PO}_2^-$) ve 1086 cm^{-1} ($\nu_{\text{s}}\text{PO}_2^-$)’deki absorpsiyon bantları, nükleik asitlerin asimetrik ve simetrik fosfodiester titreşimlerine karşılık gelmektedir. OVCAR3 yumurtalık kanseri hücre hattında 1242 cm^{-1} ’deki şiddet en düşük iken; 1086 cm^{-1} ’de gözlenen bandın şiddeti A2780 için en düşük olarak bulunmuştur. 1800 ve 1700 cm^{-1} arasındaki spektral bölge incelendiğinde, belirgin bant şiddeti farkı yaklaşık 1741 cm^{-1} seviyesinde görülmekte olup ve bu fark fosfolipitlerin ester C = O gerilmesine karşılık gelmektedir. 1741 cm^{-1} ’deki sinyalin normal HOSEpiC hücrelerinde diğer tüm yumurtalık kanseri hücrelerinden daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum, normal yumurtalık hücrelerindeki hücre membranlarının, kanserli hücrelere kıyasla artan lipid ve esterleşmiş bileşenlere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. 1454 ve 1400 cm^{-1} ’deki bantlar genellikle çeşitli amino asit yan zincirlerinin ve bazı lipidlerin C-H bükülme titreşimlerine karşılık gelmektedir. Tüm yumurtalık kanseri hücre hatlarında, 1454 cm^{-1} ’deki bant şiddetinin 1400 cm^{-1} ’deki bant şiddetinden daha düşük olduğu ve ES2’nin diğer kanser hücreleri arasında en düşük 1454/1400 oranına sahip olduğu bulunmuştur (Li vd., 2018).

Genel olarak, FTIR spektroskopisi kanser hücrelerinin biyokimyasal yapısındaki değişimleri yüksek duyarlılıkla ortaya koyabilen, invaziv olmayan güçlü bir tekniktir. Literatürde yer alan çalışmalar, bu yöntemin yalnızca kanserli ve normal hücreler arasındaki farkların belirlenmesinde değil, aynı zamanda çeşitli

ajanların kanser hücreleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde de etkili olduğunu göstermektedir. Protein, lipid ve nükleik asit bölgelerinde gözlenen karakteristik spektral değişimler, hücresel metabolizmadaki bozulmaların ve tedaviye yanıt süreçlerinin izlenmesinde potansiyel biyobelirteçler olarak değerlendirilebilir. Bu bağlamda, FTIR spektroskopisinin çok boyutlu veri analiz yöntemleriyle birlikte kullanılması, kanserin erken tanısı, tedavi takibi ve ilaç etkileşimlerinin mekanistik olarak anlaşılmasına yönelik önemli bir bilimsel temel oluşturmaktadır.

KAYNAKÇA

- Ahmed, D., Eide, P.W., Eilertsen, I.A., Danielsen, S.A., Eknæs, M., Hektoen, M., Lind, G.E., Lothe, R.A. (2013) Epigenetic and genetic features of 24 colon cancer cell lines, *Oncogenesis*, 2, e71.
- Andrus, P.G., Strickland, R.D. (1998) Cancer grading by Fourier transform infrared spectroscopy, *Biospectroscopy*, 4(1), 37–46.
- Baker, M.J., Trevisan, J., Bassan, P., Bhargava, R., Butler, H.J., Dorling, H.M., Fielden, P.R., Fogarty, S.W., Fullwood, N.J., Heys, K.A., Hughes, C., Lasch, P., Martin-Hirsch, P.L., Obinaju, B., Sockalingum, G.D., Sule-Suso, J., Strong, R.J., Walsh, M.J., Wood, B.R., Gardner, P., Martin, F.L. (2014) Using Fourier transform IR spectroscopy to analyze biological materials, *Nat. Protoc.*, 9(8), 1771–1791.
- Bertoli, E., Ambrosini, A., Zolese, G., Gabbianelli, R., Fedeli, D., Falcioni, G. (2001) Biomembrane perturbation induced by xenobiotics in model and living systems, *Cellular & Molecular Biology Letters*, 6 (2A), 334–339.
- Cañas, R.Z., Moran, O.Z., Flores, M.E.J., Ruiz, V.V., Leyva, J.R., Macuil, R.D., Gayou, V.L. (2023) Characterization and differentiation of cervical cancer cell lines using ATR-FTIR spectroscopy and multivariate data analysis, *Biomedical Signal Processing and Control*, 86, 105169.
- Carrel, A., Burrows, M.T. (1911) Cultivation in vitro of malignant tumors, *J. Exp. Med.*, 13, 571–575.
- Chonanant, C., Jearanaikoon, N., Leelayuwat, C., Limpai boon, T., Tobin, M.J., Jearanaikoon, P., Heraud, P. (2011) Characterisation of chondrogenic differentiation of

- human mesenchymal stem cells using synchrotron FTIR microspectroscopy, *Analyst*, 136, 2542–2551.
- Derenne, A., Gasper, R., Goormaghtigh, E. (2011) The FTIR spectrum of prostate cancer cells allows the classification of anticancer drugs according to their mode of action, *Analyst*, 136, 134–1141.
- Derenne, A., Van Hemelryck, V., Lamoral-Theys, D., Kiss, R., Goormaghtigh, E. (2013) FTIR spectroscopy: A new valuable tool to classify the effects of polyphenolic compounds on cancer cells, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1832, 46–56.
- Di Giambattista, L., Pozzi, D., Grimaldi, P., Gaudenzi, S., Morrone, S., Castellano, A.C. (2011) New marker of tumor cell death revealed by ATR-FTIR spectroscopy, *Anal. Bioanal. Chem.*, 399, 2771–2778.
- Dong, L., Sun, X., Chao, Z., Zhang, S., Zheng, J., Gurung, R., Du, J., Shi, J., Xu, Y., Zhang, Y., Wu, J. (2014) Evaluation of FTIR spectroscopy as diagnostic tool for colorectal cancer using spectral analysis, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 122, 288–294.
- Draux, F., Jeannesson, P., Gobinet, C., Sule-Suso, J., Pijanka, J., Sandt, C., Dumas, P., Manfait, M., Sockalingum, G.D. (2009) IR spectroscopy reveals effect of non-cytotoxic doses of anti-tumour drug on cancer cells, *Anal Bioanal Chem*, 395, 2293–2301.
- Gasparri, F., Muzio, M. (2003) Monitoring of apoptosis of HL60 cells by Fourier-transform infrared spectroscopy, *Biochem. J.*, 369 (Pt 2), 239–248.

- Gaspar, R., Goormaghtigh, E. (2010) Effects of the confluence rate on the FTIR spectrum of PC-3 prostate cancer cells in culture, *Analyst*, 135, 3048–3051.
- Gieroba, B., Arczewska, M., Sławińska-Brych, A., Rzeski, W., Stepulak, A., Gagoś, M. (2020) Prostate and breast cancer cells death induced by xanthohumol investigated with Fourier transform infrared spectroscopy, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 231, 118112.
- Harrison, R.G. (1908) Embryonic transplantation and development of the nervous system, *Anatom. Rec.*, 2, 385–410.
- Klijn, C., Durinck, S., Stawiski, E.W., Haverty, P.M., Jiang, Z., Liu, H., Degenhardt, J., Mayba, O., Gnad, F., Liu, J., Pau, G., Reeder, J., Cao, Y., Mukhyala, K., Selvaraj, S.K., Yu, M., Zynda, G.J., Brauer, M.J., Wu, T.D., Gentleman, R.C., Manning, G., Yauch, R.L., Bourgon, R., Stokoe, D., Modrusan, Z., Neve, R.M., de Sauvage, F.J., Settleman, J., Seshagiri, S., Zhang, Z. (2015) A comprehensive transcriptional portrait of human cancer cell lines, *Nature Biotechnology*, 33(3), 306–312.
- Li, L., Bi, X., Sun, H., Liu, S., Yu, M., Zhang, Y., Weng, S., Yang, L., Bao, Y., Wu, J., Xu, Y., Shen, K. (2018) Characterization of ovarian cancer cells and tissues by Fourier transform infrared spectroscopy, *Journal of Ovarian Research*, 11, 64.
- Lima, C.A., Goulart, V.P., Côrrea, L., Pereira, T.M., Zezell, D.M. (2015) ATR-FTIR spectroscopy for the assessment of biochemical changes in skin due to cutaneous squamous cell carcinoma, *Int J Mol Sci*, 16(4), 6621–6630.

- Liu, H., Su, Q., Wu, Q., Fang, W., Yang, D., Zheng, W., Wang, X. (2018) FTIR spectroscopic study on apoptosis of lung cancer cell line A549 induced by arsenic trioxide, *Infrared Physics and Technology*, 93, 340–345.
- Maziak, D.E., Do, M.T., Shamji, F.M., Sundaresan, S.R., Perkins, D.G., Wong, P.T.T. (2007) Fourier-transform infrared spectroscopic study of characteristic molecular structure in cancer cells of esophagus: An exploratory study, *Cancer Detection and Prevention*, 31, 244–253.
- Mirabelli, P., Coppola, L., Salvatore, M. (2019) Cancer cell lines are useful model systems for medical research, *Cancers*, 11, 1098.
- Mourant, J.R., Yamada, Y.R., Carpenter, S., Dominique, L.R., Freyer, J.P. (2003) FTIR spectroscopy demonstrates biochemical differences in mammalian cell cultures at different growth stages, *Biophys. J.*, 85(3), 1938–1947.
- Owens, G.L., Gajjar, K., Trevisan, J., Fogarty, S.W., Taylor, S.E., De Gama-Rose, B., Martin-Hirsch, P.L., Martin, F.L. (2014) Vibrational biospectroscopy coupled with multivariate analysis extracts potentially diagnostic features in blood plasma/ serum of ovarian cancer patients, *J Biophotonics*, 7(3–4), 200–209.
- Paz, M.F., Fraga, M.F, Avila, S., Guo, M., Pollan, M., Herman, J.G., Esteller, M. (2003) A systematic profile of DNA methylation in human cancer cell lines, *Cancer Research*, 63, 1114–1121.
- Pulvertaft, J.V. (1964) Cytology of Burkitt's tumour (African Lymphoma), *Lancet*, 1, 238–240.
- Scherer, W.F., Syverton, J.T., Gey, G.O. (1953) Studies on the propagation in vitro of poliomyelitis viruses. IV. Viral multiplication in a stable strain of human malignant

- epithelial cells (strain HeLa) derived from an epidermoid carcinoma of the cervix, *J. Exp. Med.*, 97, 695–710.
- Shakya, B.R., Teppo, H.R., Rieppo, L. (2021) Discrimination of melanoma cell lines with Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 254, 119665.
- Sheng, D., Xu, F., Yu, Q., Fang, T., Xia, J., Li, S., Wang, X., (2015) A study of structural differences between liver cancer cells and normal liver cells using FTIR spectroscopy, *Journal of Molecular Structure*, 1099, 18–23.
- Song, A., Yang, W., Wang, J., Cai, Y., Cai, L., Pang, N., Yu, R., Liu, Z., Yang, C., Jiang, F. (2025) Application of ATR-FTIR spectroscopy and multivariate statistical analysis in cancer diagnosis, *SLAS Technology*, 31, 100253.
- Tomas, R.C., Sayat, A.J., Atienza, A.N., Danganan, J.L., Ramos, M.R., Fellizar, A., Notarte, K.I., Angeles, L.M., Bangaoil, R., Santillan, A., Albano, P.M. (2022) Detection of breast cancer by ATR-FTIR spectroscopy using artificial neural networks, *PLOS ONE*, 17(1), e0262489.
- Wistuba, I.I., Behrens, C., Milchgrub, S., Syed, S., Ahmadian, M., Virmani, A.K., Kurvari, V., Cunningham, T.H., Ashfaq, R., Minna, J.D., Gazdar, A.F. (1998) Comparison of features of human breast cancer cell lines and their corresponding tumors, *Clinical Cancer Research*, 4, 2931–2938.
- Wistuba, I.I., Bryant, D., Behrens, C., Milchgrub, S., Virmani, A.K., Ashfaq, R., Minna, J.D., Gazdar, A.F. (1999) Comparison of features of human lung cancer cell lines and their corresponding tumors, *Clinical Cancer Research*, 5, 991–1000.

- Wood, B.R., Quinn, M.A., Tait, B., Ashdown, M., Hislop, T., Romeo, M., McNaughton, D. (1998) FTIR microspectroscopic study of cell types and potential confounding variables in screening for cervical malignancies, *Biospectroscopy*, 4(2), 75–91.
- Wu, B.B., Gong, Y.P., Wu, X.H., Chen, Y.Y., Chen, F.F., Jin, L.T., Cheng, B.R., Hu, F., Xiong, B. (2015) Fourier transform infrared spectroscopy for the distinction of MCF-7 cells treated with different concentrations of 5-fluorouracil, *J Transl Med*, 13, 108.
- Zelig, U., Kapelushnik, J., Moreh, R., Mordechai, S., Nathan, I. (2009) Diagnosis of cell death by means of infrared spectroscopy, *Biophys. J.*, 97(7), 2107–2114.

BİYOFİZİK DEĞERLENDİRMELERİ

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