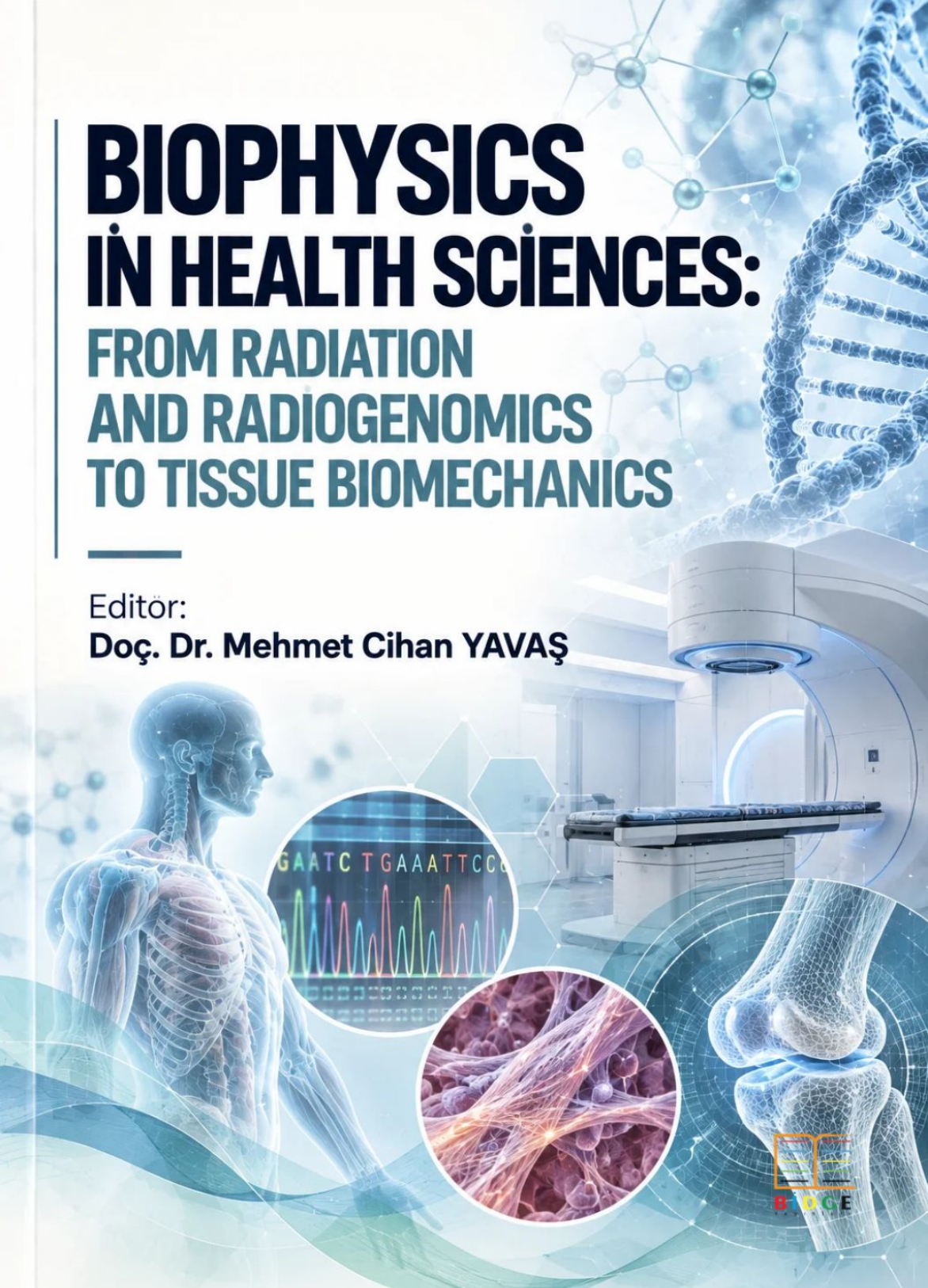
BIOPHYSICS IN HEALTH SCIENCES:

FROM RADIATION AND RADIOGENOMICS TO TISSUE BIOMECHANICS

Editör:
Doç. Dr. Mehmet Cihan YAVAŞ



BİDGE Yayınları

Biophysics in Health Sciences: From Radiation and Radiogenomics To Tissue Biomechanics

Editör: MEHMET CİHAN YAVAŞ

ISBN: 978-625-5474-50-6

1. Baskı
Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL
Yayınlama Tarihi: 2026-10-25
BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374
Yayın hakları © BİDGE Yayınları
www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com
Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.
Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara

İÇİNDEKİLER

BIPHASIC AND TRIPHASIC BEHAVIORAL CHARACTERISTICS OF CARTILAGE TISSUE 1
SAYGIN ŞAN

EKLEM KIKIRDAK DOKUSUNDA ÇEKME (TENSILE) TEST ANALİZİNİN ÖNEMİ 19
SAYGIN ŞAN

THE IMPACT OF PHYSICAL ACTIVITY ON ARTICULAR CARTILAGE 36
EKREM ÇİÇEK

IONIZING RADIATION EFFECTS ON BONE MINERAL DENSITY 55
EKREM ÇİÇEK

AKCİĞER KANSERİNDE RADYOGENOMİK YAKLAŞIMLAR 70
ELİF SOYA, ÖZKAN DOĞANAY

BÖLÜM 1

BIPHASIC AND TRIPHASIC BEHAVIORAL CHARACTERISTICS OF CARTILAGE TISSUE

Saygın ŞAN[1]

Introduction

Articular cartilage is a thin connective tissue that covers the bony ends in diarthrodial joints and enables load transfer together with low-friction motion. Most of the weight of this tissue consists of water, and its mechanical response arises from the coupled motion of the solid extracellular matrix and the interstitial fluid that fills the pores of this matrix (Mow et al., 1980). For this reason, the behavior of cartilage cannot be explained by single-phase elastic models. Time-dependent phenomena observed under load, such as creep, stress relaxation, and rate-dependent stiffening, can be understood only when the multiphasic nature of the tissue is taken into account.

This chapter addresses two fundamental theoretical frameworks that describe the mechanical behavior of cartilage. The first is the biphasic theory, which divides the tissue into two phases, namely the solid matrix and the interstitial fluid. The second is the triphasic theory, which adds an ionic phase to this and

[1] Research Assistant, University of Health Sciences, Hamidiye Faculty of Medicine, Department of Biophysics, ORCID: 0009-0003-3885-3551, E-mail: saygin.san@sbu.edu.tr (Corresponding Author)

thereby also encompasses electrochemical phenomena. The composition and multiphasic structure of the tissue are introduced first, after which the fundamental assumptions, governing equations, and characteristic responses of both theories are examined. Finally, the two frameworks are compared, and experimental validation together with current areas of application are addressed.

Composition and Multiphasic Structure of Articular Cartilage

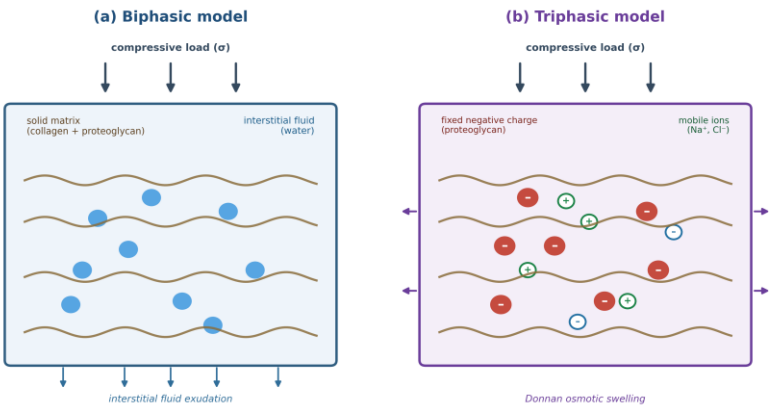
The mechanical behavior of cartilage is directly related to the amount and organization of its constituents. The principal building blocks of the extracellular matrix are the type II collagen network, which resists tension, and the proteoglycans entrapped within this network, which are negatively charged and possess a high water-retention capacity (Muir, 1995). Water constitutes approximately 65% to 80% of the tissue by weight, and most of this water can move freely within the matrix. Collagen is the dominant structural constituent of the solid matrix, and proteoglycans make up approximately 30% of the dry weight (Buschmann and Grodzinsky, 1995). The fixed negative charges carried by the proteoglycans are termed the fixed-charge density and, by drawing cations into the tissue, generate an osmotic swelling pressure. This pressure is balanced by the tensile resistance of the collagen network. The proportion of these constituents directly determines both the composition and the swelling behavior of the tissue (Maroudas and Venn, 1977).

The microstructure of the tissue also exhibits an organization that varies with depth. In the superficial zone, the collagen fibers are oriented parallel to the articular surface, whereas in the deep zone an orientation perpendicular to the surface predominates. Water content and fixed-charge density likewise vary through the depth. Water content is higher in regions near the surface, whereas the fixed-charge density is more pronounced in

the deep zones. This zonal organization causes the tissue to produce a mechanical response that varies not only in magnitude but also with direction and depth, and it requires modeling frameworks to account for heterogeneity and anisotropy.

From a modeling perspective, this composition is treated in the form of interacting phases. In the simplest approach, the tissue consists of two phases, the solid matrix and the interstitial fluid. This water-rich, permeable, and low-friction structure exhibits a time-dependent response as the fluid is displaced within the solid matrix under load. In a more detailed approach, the dissolved ions within the interstitial fluid are added as a third phase, and, together with the fixed charges of the proteoglycans, the electrochemical behavior of the tissue is also incorporated into the model. Figure 1 shows these two representations comparatively. In the biphasic representation only the solid matrix and the interstitial fluid are present, whereas in the triphasic representation the fixed negative charges and mobile ions are also included, and the swelling tendency arising from Donnan osmosis is emphasized.

Figure 1. Schematic representation of the biphasic (a) and triphasic (b) phase structure of cartilage tissue.



Prepared based on the biphasic and triphasic model concepts (Mow et al., 1980; Lai et al., 1991).

Biphasic Theory

The modern biphasic model of the time-dependent mechanical behavior of cartilage was formulated by Mow et al. (1980) by applying continuum mixture theory to articular cartilage. Within this framework, the tissue is treated as a two-phase material in which approximately 20% by mass is the solid matrix and approximately 80% is the interstitial fluid. Both phases are assumed to be intrinsically incompressible, the solid matrix is assumed to behave as a non-dissipative linear elastic material, and the only energy dissipation in the tissue is assumed to arise from the frictional resistance associated with the relative motion between the phases.

Under these assumptions, the governing equations are derived from the conservation of mass and momentum for each phase. The continuity condition for the mixture as a whole requires the volumetric changes of the solid and fluid phases to balance one another. In the momentum balance of each phase, in addition to the phase stress, there is an interaction force exerted on the other phase. This interaction force is expressed as a drag term proportional to the velocity of the fluid relative to the solid matrix, and the proportionality coefficient is inversely related to the permeability. Fluid flow is thereby related to the pressure gradient in a manner analogous to Darcy's law. These coupled equations naturally produce the characteristic response of the tissue, which behaves incompressibly under sudden loading and softens over time as the fluid is exuded. The time scale of the response is determined by a diffusion time that is proportional to the square of the tissue thickness and inversely proportional to the product of the permeability and the aggregate modulus.

Permeability and Strain-Dependent Behavior

One of the most important parameters determining the nature of the biphasic response is the permeability of the solid matrix to the interstitial fluid. The permeability of cartilage is extremely low, and values on the order of 10^{-16}–10^{-15} $m^4/(N \cdot s)$ have typically been reported in the literature (Holmes and Mow, 1990). This low permeability causes the fluid to be exuded slowly from the tissue and therefore allows a high internal pressure to be sustained for a long time under load.

Permeability is not a constant quantity. Mansour and Mow (1976) measured the permeability of bovine cartilage by varying the fluid pressure gradient and the compressive strain independently, and showed that permeability decreases with increasing compressive strain. As the tissue is compressed, the pores narrow and the resistance to fluid flow increases. This nonlinear dependence has been represented in subsequent studies by a permeability law that decreases exponentially with strain. Holmes and Mow (1990) described the nonlinear behavior of the tissue under ultrafiltration by presenting a framework that incorporates strain-dependent permeability and finite deformation for soft gels and hydrated connective tissues. Strain-dependent permeability is the principal mechanism that limits excessive fluid loss from the tissue under load and sustains fluid pressurization. By virtue of this property, increasing compression slows fluid escape, thereby allowing the load to be carried by the interstitial fluid for a longer time and limiting excessive deformation of the tissue.

Creep, Stress Relaxation, and Interstitial Fluid Pressurization

The biphasic theory quantitatively explains the characteristic time-dependent responses of cartilage. Armstrong et al. (1984) derived analytical solutions for unconfined compression under creep, stress relaxation, and constant strain-rate conditions,

and distinguished the instantaneous incompressible elastic response from the equilibrium response governed by fluid flow. At the instant the load is first applied, most of the force transmitted to the tissue is carried by the interstitial fluid. Soltz and Ateshian (1998) verified both experimentally and theoretically that, in confined compression at an impermeable interface, interstitial fluid pressurization carries the greater part of the total load. It has been shown that in the early stages of loading this pressurization can carry a large fraction of the total load. As the fluid is exuded over time, the load is gradually transferred to the solid matrix, and the tissue reaches equilibrium.

The type of test configuration also determines the response. In confined compression, because the lateral expansion of the specimen is prevented, the fluid flows only along the axis, and the equilibrium response is directly related to the aggregate modulus. In unconfined compression, by contrast, the specimen is laterally free, the fluid flows in the radial direction, and the response is determined by both the Young's modulus of the solid matrix and the tensile resistance of the collagen network. The combined use of these two configurations allows different material parameters to be determined separately. This fluid–solid load sharing forms the basis of the superior load-bearing and shock-absorbing capacity of cartilage under physiological loading, and explains why the tissue behaves not like a static elastic material but like a time-dependent material.

Extensions of the Biphasic Theory

The basic biphasic theory has been extended in various directions to reflect more complex properties of the tissue. Ateshian et al. (1997) tested the Holmes–Mow hyperelastic biphasic theory against finite-deformation confined-compression data and drew attention to the low identifiability of the permeability parameter. To incorporate anisotropy into the model, Cohen et al. (1998)

proposed a transversely isotropic biphasic solution for the growth plate and chondroepiphysis. In the biphasic–poroviscoelastic approach, which also accounts for the intrinsic viscoelasticity of the solid matrix, Mak (1986) showed that interstitial fluid flow and intrinsic matrix viscoelasticity contribute jointly to creep and relaxation, while Setton et al. (1993) emphasized the role of the low permeability of the surface zone in preserving fluid pressurization. On the computational side, Suh and Bai (1998) developed a formulation that solves this behavior efficiently by the finite element method. For in situ parameter estimation, Mak et al. (1987) presented an analytical biphasic solution for the indentation response of a bone-attached cartilage layer, thereby enabling intrinsic properties to be obtained from the indentation test.

Triphasic and Mechano-Electrochemical Theory

Although the biphasic theory successfully explains the load-bearing behavior of cartilage, it does not directly include electrochemical phenomena such as swelling, residual stress, and the response dependent on the ionic environment. The incorporation of these phenomena into the model has been achieved by the triphasic theory, which explicitly treats the fixed charge of the proteoglycans and the ions within the interstitial fluid.

Fixed-Charge Density and Donnan Osmosis

Lai et al. (1991) extended the biphasic theory to a triphasic theory in which the negatively charged proteoglycans are fixed to the solid matrix and the monovalent ions are treated as an additional ionic phase. Within this framework, the fixed-charge density draws additional cations into the tissue in order to maintain electroneutrality, and thus the ion concentration in the interior rises relative to the external bath. This condition, known as the Donnan equilibrium, creates an osmotic pressure difference between the

internal and external environments. This pressure drives the tissue to swell and is balanced by the pre-tension of the collagen network.

The fixed-charge density is a quantity dependent on the composition of the tissue, and for articular cartilage values in the range of approximately 0.04–0.18 mEq/g (wet tissue) have typically been reported in the literature (Lai et al., 1991). As this density increases, the swelling pressure and therefore the equilibrium resistance of the tissue to compression also increase. An important advantage of the triphasic theory is its ability to predict the change in the mechanical response of the tissue when the salt concentration in the bath is altered. When the concentration decreases, the swelling pressure increases and the tissue stiffens, whereas the opposite is observed when the concentration increases. This ionic sensitivity is a phenomenon that cannot be explained by the biphasic theory and can be captured only when the fixed charge is explicitly incorporated into the model.

Swelling Pressure and Ionic Effects

The origin and magnitude of the swelling pressure have been examined in detail. Buschmann and Grodzinsky (1995) compared the macroscopic Donnan approach with a microstructural Poisson–Boltzmann cell model of glycosaminoglycan electrostatics. This cell model predicts the swelling pressure of proteoglycan solutions without any adjustable parameter, while capturing the ionic-strength dependence of the tissue equilibrium modulus with a single adjustable parameter. Mow et al. (1998) quantified how fixed charges shape the confined-compression stress relaxation through a triphasic analysis. The mechanical signatures of swelling have also been measured. Setton et al. (1998) related fixed-charge swelling to matrix anisotropy by measuring the elongation, curling, and residual strain in the tensile direction caused by swelling, while Eisenberg and Grodzinsky (1985) developed an electromechanochemical model that describes the

dependence of the swelling stress on the chemical environment through two concentration-dependent material properties.

Quadriphasic and Multi-Electrolyte Extensions

The triphasic theory has been extended further by representing the ions in greater detail as separate phases. Huyghe and Janssen (1997) derived a quadriphasic chemo-electro-mechanical formulation that distinguishes four phases (solid, fluid, anion, and cation) and showed that this theory is consistent with Biot's theory in the limiting case of no ionic effect. Gu et al. (1998) developed a mixture theory describing the passive transport and swelling behaviors of charged-hydrated soft tissues containing multiple electrolytes.

These extensions also allow electrokinetic phenomena to be modeled directly. When cartilage is loaded, the interstitial fluid moves together with the ions it contains, and this ionic flow passing by the fixed negative charges produces a measurable potential difference. This phenomenon, known as the streaming potential, can be used as a marker reflecting the loading state and integrity of the tissue. By treating such mechano-electrochemical couplings within a single framework, the triphasic and quadriphasic theories jointly predict both the mechanical and electrical responses of the tissue. This capability is particularly valuable for studies aiming to assess the biochemical state of the tissue through electromechanical measurements.

Comparison of the Biphasic and Triphasic Theories

The choice between the two theoretical frameworks depends on the problem to be solved. Ateshian et al. (2004) expressed in closed form the correspondence between biphasic and triphasic material properties under equilibrium conditions, thereby showing under which conditions the simpler biphasic model is equivalent to the triphasic model. If the ion flux itself is not of

interest and only the equilibrium mechanics of the tissue is sought, an appropriately determined biphasic model is generally sufficient. In this case, the osmotic contribution in the triphasic model can be implicitly incorporated into the aggregate modulus of the biphasic model.

In contrast, when electrochemical phenomena such as swelling, residual stress, streaming potential, or ionic loading must be addressed explicitly, the triphasic theory is required. Because the triphasic and quadriphasic models involve additional equations and parameters, their computational cost is markedly higher. For this reason, in practice it is a common approach to select the simplest framework that the problem requires. Table 1 summarizes the principal features of the two theories comparatively.

Table 1. Comparison of the biphasic and triphasic theories.

Feature	**Biphasic theory**	**Triphasic theory**
Phases	Solid matrix + interstitial fluid	Solid matrix + interstitial fluid + ions (anion/cation)
Fixed charge / Donnan	Not included	Included (fixed-charge density)
Captured phenomena	Creep, relaxation, fluid pressurization	In addition to the above: swelling, residual stress, electrokinetic response
Fundamental parameters	Aggregate modulus, permeability, Poisson's ratio	In addition to the above: fixed-charge density, ion diffusivity
Computational cost	Low–moderate	High
Representative studies	Mow et al. (1980); Armstrong et al. (1984)	Lai et al. (1991); Huyghe and Janssen (1997)

Experimental Validation and Parameter Determination

The predictive power of both theories depends on the reliable determination of their parameters. The biphasic parameters are generally obtained from three fundamental test configurations. The aggregate modulus and permeability are estimated from the

confined-compression test, the Young's modulus and Poisson's ratio from the unconfined-compression test, and the in situ intrinsic properties from the indentation test (Mak et al., 1987). The tensile properties, which are dominated by the collagen network, are measured by separate tensile tests, and these properties have been shown to be strongly correlated with the collagen-to-proteoglycan ratio (Akizuki et al., 1986). In the literature, the aggregate modulus for cartilage has typically been reported in the range of approximately 0.5–0.9 MPa (Mow et al., 1980; Eschweiler et al., 2021), whereas the tensile modulus has been reported at much higher levels. This marked difference is also the source of the asymmetry between the tensile and compressive behaviors of the tissue.

The triphasic parameters, in addition to these mechanical quantities, require the determination of electrochemical quantities such as the fixed-charge density and the ion diffusivity. The fixed-charge density is estimated by biochemical analyses or by swelling measurements performed at different salt concentrations. Reliable determination of the parameters is achieved by fitting the model to experimental data through inverse-problem methods. However, the low sensitivity of some parameters, particularly the permeability, to the experimental response can make it difficult to determine them reliably on their own. The ranges of values and the determination methods for these parameters in the literature have been compiled in various review studies (Eschweiler et al., 2021; Klika et al., 2016).

Applications and Current Directions

The biphasic and triphasic frameworks continue to form the basis of current cartilage modeling studies. An important development is the fibril-reinforced poroelastic models, which explicitly separate the tensile contribution of the collagen network. Korhonen et al. (2003) showed that such a model can predict

separately the behavior of proteoglycan-depleted and collagen-degraded cartilage. Wilson et al. (2005) proposed a fibril-reinforced poroviscoelastic swelling model that combines proteoglycan osmotic swelling with anisotropic viscoelastic collagen. By treating the collagen network as a separate constituent, these models represent the tension–compression asymmetry and the zonal response of the tissue more realistically.

These frameworks have been carried over to finite element simulations at the joint scale and have been used to predict the distributions of internal stress, strain, and fluid pressure in the tissue under physiological loading. In diseases such as osteoarthritis, the decrease in fixed-charge density due to proteoglycan loss and the increase in permeability due to collagen network degradation have been treated as parameter changes in these models, and the mechanical consequences of degeneration have been examined. Thus, the biphasic and triphasic theories allow the behavior not only of healthy tissue but also of diseased tissue to be predicted. The general overview of the field and the contribution of multiphasic models to the understanding of function and pathology are addressed in detail in recent reviews (Klika et al., 2016; Pierce, 2021; Petitjean et al., 2022).

Conclusion

The mechanical behavior of articular cartilage can be explained by considering the solid matrix, interstitial fluid, and ionic constituents of the tissue together. The biphasic theory, based on the interaction between the solid matrix and the interstitial fluid, explains the time-dependent load-bearing behavior of the tissue and the central role of interstitial fluid pressurization. The triphasic and mechano-electrochemical theories, by adding the fixed-charge density and the ionic phase to this, also encompass swelling, residual stress, and electrokinetic phenomena. The choice between the two frameworks is made according to the problem to be solved

and the level of detail required. This foundation provided by the biphasic and triphasic theories continues to form the starting point of contemporary cartilage biomechanics studies, including fibril-reinforced and patient-specific models.

References

Akizuki, S., Mow, V. C., Müller, F., Pita, J. C., Howell, D. S., & Manicourt, D. H. (1986). Tensile properties of human knee joint cartilage: I. Influence of ionic conditions, weight bearing, and fibrillation on the tensile modulus. *Journal of Orthopaedic Research, 4, 379-392*. https://doi.org/10.1002/jor.1100040401

Armstrong, C. G., Lai, W. M., & Mow, V. C. (1984). An Analysis of the Unconfined Compression of Articular Cartilage. *Journal of Biomechanical Engineering, 106, 165-173*. https://doi.org/10.1115/1.3138475

Ateshian, G. A., Warden, W. H., Kim, J. J., Grelsamer, R. P., & Mow, V. C. (1997). Finite deformation biphasic material properties of bovine articular cartilage from confined compression experiments. *Journal of Biomechanics, 30, 1157-1164*. https://doi.org/10.1016/S0021-9290(97)85606-0

Ateshian, G. A., Chahine, N. O., Basalo, I. M., & Hung, C. T. (2004). The correspondence between equilibrium biphasic and triphasic material properties in mixture models of articular cartilage. *Journal of Biomechanics, 37, 391-400*. https://doi.org/10.1016/s0021-9290(03)00252-5

Buschmann, M. D., & Grodzinsky, A. J. (1995). A molecular model of proteoglycan-associated electrostatic forces in cartilage mechanics. *Journal of Biomechanical Engineering, 117, 179-192*. https://doi.org/10.1115/1.2796000

Cohen, B., Lai, W. M., & Mow, V. C. (1998). A Transversely Isotropic Biphasic Model for Unconfined Compression of Growth Plate and Chondroepiphysis. *Journal of Biomechanical Engineering, 120, 491-496*. https://doi.org/10.1115/1.2798019

Eisenberg, S. R., & Grodzinsky, A. J. (1985). Swelling of articular cartilage and other connective tissues: Electromechanochemical forces. *Journal of Orthopaedic Research, 3, 148-159*. https://doi.org/10.1002/jor.1100030204

Eschweiler, J., Horn, N., Rath, B., Betsch, M., Baroncini, A., Tingart, M., & Migliorini, F. (2021). The Biomechanics of Cartilage-An Overview. *Life, 11, 302*. https://doi.org/10.3390/life11040302

Gu, W. Y., Lai, W. M., & Mow, V. C. (1998). A mixture theory for charged-hydrated soft tissues containing multi-electrolytes: Passive transport and swelling behaviors. *Journal of Biomechanical Engineering, 120, 169-180*. https://doi.org/10.1115/1.2798299

Holmes, M. H., & Mow, V. C. (1990). The nonlinear characteristics of soft gels and hydrated connective tissues in ultrafiltration. *Journal of Biomechanics, 23, 1145-1156*. https://doi.org/10.1016/0021-9290(90)90007-p

Huyghe, J. M., & Janssen, J. D. (1997). Quadriphasic mechanics of swelling incompressible porous media. *International Journal of Engineering Science, 35, 793-802*. https://doi.org/10.1016/s0020-7225(96)00119-x

Klika, V., Gaffney, E. A., Chen, Y.-C., & Brown, C. P. (2016). An overview of multiphase cartilage mechanical modelling and its role in understanding function and pathology. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 62, 139-157*. https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2016.04.032

Korhonen, R. K., Laasanen, M. S., Töyräs, J., Lappalainen, R., Helminen, H. J., & Jurvelin, J. S. (2003). Fibril reinforced poroelastic model predicts specifically mechanical behavior

of normal, proteoglycan depleted and collagen degraded articular cartilage. *Journal of Biomechanics, 36, 1373-1379*. https://doi.org/10.1016/s0021-9290(03)00069-1

Lai, W. M., Hou, J. S., & Mow, V. C. (1991). A triphasic theory for the swelling and deformation behaviors of articular cartilage. *Journal of Biomechanical Engineering, 113, 245-258*. https://doi.org/10.1115/1.2894880

Mak, A. F. (1986). The Apparent Viscoelastic Behavior of Articular Cartilage—The Contributions From the Intrinsic Matrix Viscoelasticity and Interstitial Fluid Flows. *Journal of Biomechanical Engineering, 108, 123-130*. https://doi.org/10.1115/1.3138591

Mak, A. F., Lai, W. M., & Mow, V. C. (1987). Biphasic indentation of articular cartilage—I. Theoretical analysis. *Journal of Biomechanics, 20, 703-714*. https://doi.org/10.1016/0021-9290(87)90036-4

Mansour, J. M., & Mow, V. C. (1976). The permeability of articular cartilage under compressive strain and at high pressures. *The Journal of Bone & Joint Surgery, 58, 509-516*. https://doi.org/10.2106/00004623-197658040-00014

Maroudas, A., & Venn, M. (1977). Chemical composition and swelling of normal and osteoarthrotic femoral head cartilage. II. Swelling. *Annals of the Rheumatic Diseases, 36, 399-406*. https://doi.org/10.1136/ard.36.5.399

Mow, V. C., Kuei, S. C., Lai, W. M., & Armstrong, C. G. (1980). Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression: Theory and experiments. *Journal of Biomechanical Engineering, 102, 73-84*. https://doi.org/10.1115/1.3138202

Mow, V. C., Ateshian, G. A., Lai, W. M., & Gu, W. Y. (1998). Effects of fixed charges on the stress-relaxation behavior of hydrated soft tissues in a confined compression problem. *International Journal of Solids and Structures, 35, 4945-4962*. https://doi.org/10.1016/S0020-7683(98)00103-6

Muir, H. (1995). The chondrocyte, architect of cartilage. Biomechanics, structure, function and molecular biology of cartilage matrix macromolecules. *BioEssays, 17, 1039-1048*. https://doi.org/10.1002/bies.950171208

Petitjean, N., Canadas, P., Royer, P., Noël, D., & Le Floc'h, S. (2022). Cartilage biomechanics: From the basic facts to the challenges of tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A, 111, 1067-1089*. https://doi.org/10.1002/jbm.a.37478

Pierce, D. M. (2021). Multi-phase, large-strain constitutive models of cartilage for finite element analyses in 3-D. *Archive of Applied Mechanics, 92, 513-528*. https://doi.org/10.1007/s00419-021-01959-5

Setton, L. A., Zhu, W., & Mow, V. C. (1993). The biphasic poroviscoelastic behavior of articular cartilage: Role of the surface zone in governing the compressive behavior. *Journal of Biomechanics, 26, 581-592*. https://doi.org/10.1016/0021-9290(93)90019-b

Setton, L. A., Tohyama, H., & Mow, V. C. (1998). Swelling and curling behaviors of articular cartilage. *Journal of Biomechanical Engineering, 120, 355-361*. https://doi.org/10.1115/1.2798002

Soltz, M. A., & Ateshian, G. A. (1998). Experimental verification and theoretical prediction of cartilage interstitial fluid pressurization at an impermeable contact interface in

confined compression. *Journal of Biomechanics, 31, 927-934*. https://doi.org/10.1016/s0021-9290(98)00105-5

Suh, J.-K. F., & Bai, S. (1998). Finite Element Formulation of Biphasic Poroviscoelastic Model for Articular Cartilage. *Journal of Biomechanical Engineering, 120, 195-201*. https://doi.org/10.1115/1.2798302

Wilson, W., van Donkelaar, C. C., van Rietbergen, B., & Huiskes, R. (2005). A fibril-reinforced poroviscoelastic swelling model for articular cartilage. *Journal of Biomechanics, 38, 1195-1204*. https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2004.07.003

BÖLÜM 2

EKLEM KIKIRDAK DOKUSUNDA ÇEKME (TENSILE) TEST ANALİZİNİN ÖNEMİ

Saygın ŞAN[1]

Giriş

Eklem kıkırdağı, sinoviyal eklemlerde kemik uçlarını ince bir tabaka hâlinde örten, mekanik yükleri dağıtarak eklem yüzeyleri arasında neredeyse sürtünmesiz bir hareketi sağlayan özelleşmiş bir bağ dokusudur (Fox ve ark., 2009; Eschweiler ve ark., 2021). Dokunun karşı karşıya kaldığı yükleme ortamı tek eksenli değildir. Basma (compression), kayma (shear), sürtünme ve çekme (tension) kuvvetleri bir arada etki eder (Patel ve ark., 2019). Bu kuvvetlerin her biri kıkırdağın farklı yapısal bileşenlerini farklı biçimde zorladığından, dokunun mekanik davranışını tek bir teste indirgemek olanaklı değildir.

Kıkırdak, homojen olmayan, anizotropik, doğrusal olmayan ve çok fazlı (multifazik) bir malzemedir ve davranışı zamana da bağlıdır (Chokhandre ve Erdemir, 2020). Bu karmaşıklık, dokunun basma, kayma ve çekme gibi farklı modlarda ayrı ayrı incelenmesini gerektirir. Çekme testi bu modlar arasında özel bir yere sahiptir, çünkü kollajen lifleri basınç altında burkulup yük

[1] Arş. Gör., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0003-3885-3551, E-posta: saygin.san@sbu.edu.tr (Sorumlu Yazar)

taşımazken asıl güçlerini gerilme altında gösterir (Eschweiler ve ark., 2021). Dolayısıyla çekme testi, dokunun gerilime direnen kollajen ağını ve özellikle bu ağın en yoğun ve en düzenli olduğu yüzeysel bölgeyi doğrudan sorgulayan bir yöntemdir (Fox ve ark., 2009).

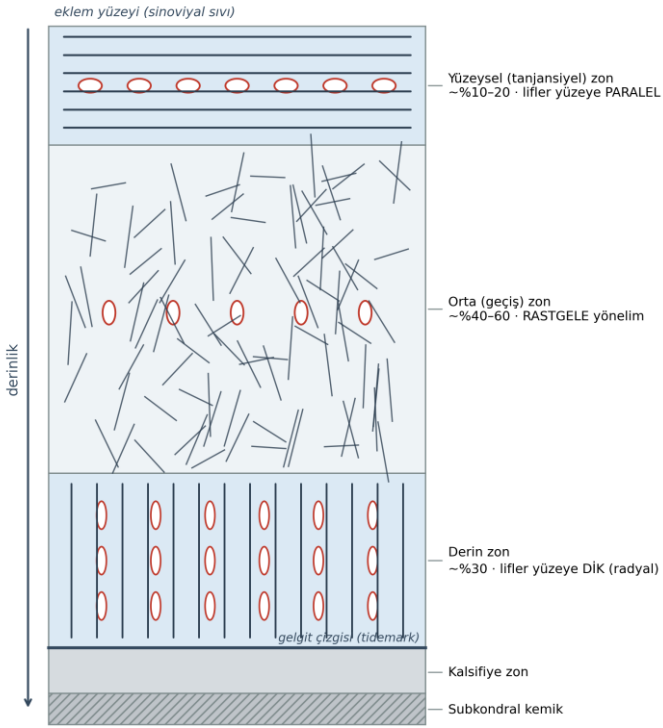
Kollajen ağının bütünlüğü, osteoartrit (OA) gibi dejeneratif süreçlerin erken evrelerinde bozulmaya başlar ve bu bozulma çekme özelliklerinde belirgin düşüşlerle kendini gösterir (Setton ve ark., 1999; Karpiński ve ark., 2025). Bu nedenle çekme analizi yalnızca bir malzeme karakterizasyonu aracı değil, aynı zamanda doku sağlığının duyarlı bir göstergesidir. Bu bölümde, eklem kıkırdağının temel yapısal ve biyomekanik özelliklerinden başlanarak çekme testinin dokudaki yeri, uygulanışı ve elde edilen gerilme–gerinim eğrisinin bölge bölge nasıl yorumlanabileceği ele alınmakta, çekme analizinin kıkırdak biyomekaniğindeki özgün önemi vurgulanmaktadır.

Eklem Kıkırdak Dokusunun Temel Özellikleri ve Biyomekanik Karakteri

Eklem kıkırdağının mekanik davranışı, hücre dışı matriksinin (extracellular matrix, ECM) bileşiminden ayrı düşünülemez. Dokunun ağırlıkça en büyük bileşeni sudur ve su, kıkırdak ağırlığının yaklaşık %70–80'ini oluşturur (Eschweiler ve ark., 2021). Katı matriksin başlıca yapı taşları ise kollajen ve proteoglikanlardır. Kollajen kuru ağırlığın yaklaşık %60'ını oluşturur ve bunun %90–95'i tip II kollajendir (Fox ve ark., 2009). Bu iki bileşen mekanik açıdan bir iş bölümü yapar. İnce ve narin yapıları nedeniyle basınca çok az direnç gösteren kollajen lifleri gerilmede oldukça güçlüyken, negatif yüklü proteoglikanlar asıl olarak basmaya ve şişmeye karşı koyar (Cohen ve ark., 1998; Akizuki ve ark., 1986). Nitekim kollajen, kıkırdağın hem dış biçimini hem de çekme dayanımını belirleyen bileşendir (Eschweiler ve ark., 2021).

Kıkırdak homojen bir tabaka değil, kollajen liflerinin yönelimine göre farklılaşan katmanlı (zonal) bir yapıdır (Şekil 1). Yüzeysel (tanjansiyel) zon, sinoviyal sıvıyla temas hâlindeki en üst tabakadır ve kalınlığın yaklaşık %10–20'sini oluşturur. Kollajen lifleri burada eklem yüzeyine paralel, sıkı biçimde dizilmiştir (Fox ve ark., 2009; Karpiński ve ark., 2025). Orta (geçiş) zonda lifler daha gevşek ve rastgele yönelimlidir ve bu bölge dokunun yaklaşık %40–60'ını kaplar (Fox ve ark., 2009; Roth ve Mow, 1980). Derin zonda ise lifler eklem yüzeyine dik olacak biçimde radyal dizilir (Cohen ve ark., 1998). Bu katmanlı düzen doğrudan mekanik bir sonuç doğurur. Yüzeysel zon, paralel dizilmiş lif demetleri sayesinde kayma ve çekme gerilmelerine direnen, dokunun çekme özelliklerinden başlıca sorumlu tabakadır (Fox ve ark., 2009; Belluzzi ve ark., 2023).

Şekil 1. Eklem kıkırdağının katmanlı (zonal) yapısı ve kollajen liflerinin derinliğe bağlı yönelimi. Yüzeysel zonda lifler yüzeye paralel, orta zonda rastgele, derin zonda ise yüzeye dik (radyal) dizilir. Kondrositlerin biçimi ve dizilimi de zonlara göre değişir.



Bu şekil Fox ve ark. (2009), Cohen ve ark. (1998) ve Roth ve Mow (1980)'dan derlenerek yazar tarafından çizilmiştir.

Kollajen liflerinin yöne bağlı dizilimi, kıkırdağın çekme davranışını anizotropik kılar. Yarık çizgisi (split-line) yönüne paralel alınan örnekler, bu yöne dik alınanlara göre gerilmede daha serttir (Cohen ve ark., 1998; Roth ve Mow, 1980). Bu yön bağımlılığı öylesine belirgindir ki çekme modülü, lif yönelimi doğrultusunda, dik doğrultudakinin iki katından fazla olabilir (Karpiński ve ark., 2025). Kollajen liflerinin yalnızca gerilmede

yük taşıyıp basınçta burkulması, dokuya çekme–basma asimetrisi (tension–compression nonlinearity) adı verilen çift modlu bir karakter kazandırır (Soltz ve Ateshian, 2000). Bu asimetri niceliksel olarak çarpıcıdır, çünkü kıkırdağın çekme ve basma modülleri yirmi kattan fazla farklılık gösterebilir (Soltz ve Ateshian, 2000; Huang ve ark., 2005). Ayrıca doku, katı matriks ile hareketli sıvı fazının birlikte davrandığı bifazik bir malzeme olduğundan viskoelastik, yani zamana ve yükleme hızına bağlı bir yanıt sergiler (Roth ve Mow, 1980; Robinson ve ark., 2016).

Eklem Kıkırdağının Biyomekanik İncelenmesi ve Çekme Testinin Yeri

Kıkırdağın malzeme özelliklerini belirlemek için geliştirilmiş başlıca yöntemler sınırlı (confined) basma, sınırsız (unconfined) basma ve indentasyondur. Yüzeysel tabakanın çekme özellikleri ise ayrı bir çekme testiyle elde edilir (Chokhandre ve Erdemir, 2020). Son on yılın çalışmalarını tarayan sistematik bir derleme, basmanın en sık uygulanan test modu olduğunu (%80,2), çekmenin ise belirgin biçimde daha seyrek uygulandığını göstermiştir (Patel ve ark., 2019). Bu dengesizlik, kıkırdak yükleme ortamının aslında çekmeyi de içermesiyle çelişir (Patel ve ark., 2019).

Çekme testini ayrıcalıklı kılan, dokunun gerilime direnen bileşenini yalıtarak ölçmesidir. Kıkırdağın çekme davranışını belirleyen asıl unsur ECM'deki kollajen lif ağıdır ve dolayısıyla ağın yönelimi çekme davranışını doğrudan yönetir (Cohen ve ark., 1998). Basma testlerinde ise yanıt büyük ölçüde proteoglikanlar, su ve sıvı basıncı tarafından belirlendiğinden, elde edilen modüller çekmedekinden çok daha düşüktür (Petitjean ve ark., 2023). Bu iki modun bir arada modellenebilmesi için çekme ve basma özelliklerinin ayrı ayrı ölçülmesi gerekir. Nitekim anizotropik, lif-takviyeli bir malzeme modelini tam olarak parametrelendirmek amacıyla basma ve gevşeme testlerine ek olarak çekme testleri de

zorunludur (Chokhandre ve Erdemir, 2020). İzotropik hiperelastik modeller kıkırdağın anizotropi, homojen olmama ve çekme–basma doğrusalsızlığı gibi özünde var olan özelliklerini yakalayamadığından, bu modellerden elde edilen sabitler yalnızca "görünür" malzeme özellikleridir (Robinson ve ark., 2016).

Çekme (Tensile) Testinin Tanıtımı

Çekme testinde numune hazırlama, sonucu belirleyen ilk kritik aşamadır. Kıkırdak genellikle orta bölümü daralan "dog-bone" (halter) biçiminde ya da dikdörtgen şeritler hâlinde kesilir (Patel ve ark., 2019; Chokhandre ve Erdemir, 2020). Daralan geometri, gerilmenin numunenin orta (ölçüm) bölgesinde homojenleşmesini ve kopmanın kıskaçlar yerine bu bölgede gerçekleşmesini sağladığı için tercih edilir (Lin ve ark., 2024). Numuneler çoğunlukla belirli bir zondan (örneğin yüzeysel ya da orta zon) ve kollajen liflerinin baskın yönelimine göre hizalanarak alınır, çünkü çekme sertliği ve dayanımı bu yönelime güçlü biçimde bağlıdır (Kempson, 1982; Chokhandre ve Erdemir, 2020). Klasik çalışmalarda numuneler yüzey, orta ve derin zonlardan, üstelik yarık çizgisine 0, 45 ve 90 derece açılarla alınarak hem zon hem de yön etkisi birlikte incelenmiştir (Woo ve ark., 1976).

Test protokolü de sonuçları etkiler. Numune, dokunun fizyolojik ortamını korumak için tuzlu bir çözelti (örneğin PBS ya da NaCl) banyosunda tutulur ve iki ucundan kavranarak sabit bir hızda çekilir (Belluzzi ve ark., 2023; Elliott ve ark., 1999). Kıkırdak çekme testleri genellikle yavaş, yarı-statik hızlarda yürütülür ve özellikle kopmaya kadar sürdürülen testlerde yaklaşık 0,1–1,2 %/s aralığında gerinim hızları kullanılır (Ristaniemi ve ark., 2024; Woo ve ark., 1976). Ölçüm öncesinde dokuyu gerilme–gerinim eğrisinin başlangıcına getiren küçük bir ön yük (örneğin 0,1 N) uygulanır (Chokhandre ve Erdemir, 2020; Boschetti ve Peretti, 2008). Kıskaç bölgesinde oluşan karmaşık gerilme alanının ölçümü bozmaması için, Saint-Venant ilkesi uyarınca numunenin

orta bölgesinde neredeyse tek eksenli ve homojen bir gerilme durumunun oluşacağı yeterli bir uzunluğun bırakılması gerekir (Lin ve ark., 2024). Dikkat çekici biçimde, kıkırdağın çekme dayanımı uzatma hızına büyük ölçüde duyarsızdır ve 5 mm/dk ile 500 mm/dk hızlarda test edilen örnekler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Kempson ve ark., 1976). Buna karşın yüzeysel zonun geçici (transient) çekme modülü düşük hızlarda hıza belirgin biçimde bağlıdır ve yaklaşık %25/s dolayında bir platoya ulaşır (Ahsanizadeh ve Li, 2015).

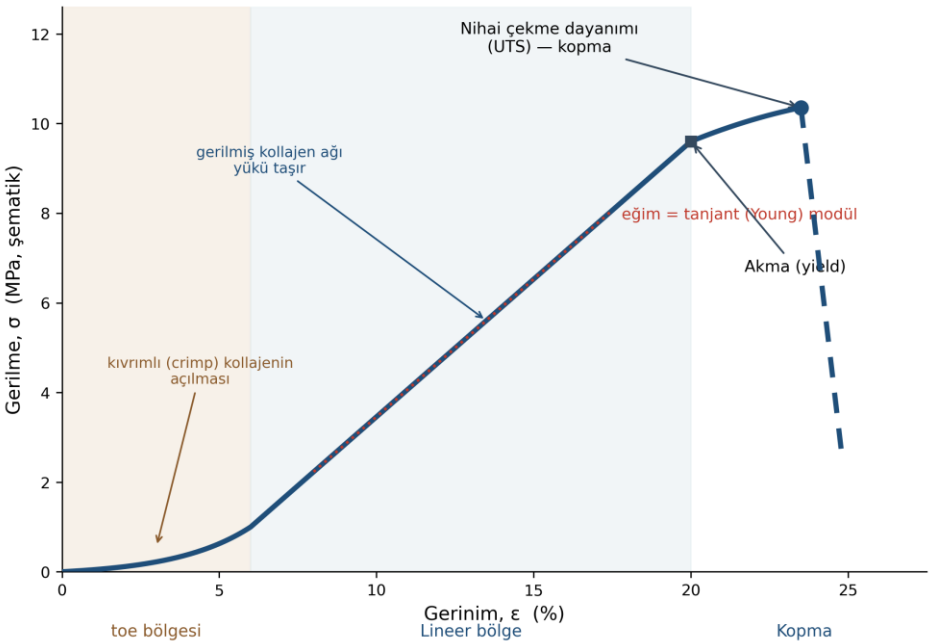
Testten elde edilen ham veri, uygulanan kuvvet ile numunenin uzamasıdır. Kuvvet, numunenin başlangıçtaki kesit alanına bölünerek nominal gerilmeye dönüştürülür, uzama ise başlangıç ölçüm boyuna bölünerek gerinime dönüştürülür ve böylece gerilme–gerinim eğrisi elde edilir (Kempson ve ark., 1976). Doku doğrusal olmayan biçimde sertleştiği için tek bir Young modülü ile tanımlanamaz ve sertlik, eğrinin herhangi bir noktasındaki tanjant (eğim) olarak, çoğunlukla belirli gerinim ya da gerilme düzeylerinde okunur (Kempson ve ark., 1976; Petitjean ve ark., 2023). Bununla birlikte alanın en önemli sorunlarından biri standardizasyon eksikliğidir. İnsan yumuşak dokularının çekme testlerini tarayan geniş bir sistematik derleme, numune en–boy oranlarının çok geniş bir aralıkta (daralan biçimler için 0,84–13,65) değiştiğini ve ölçüm bölgesi boyutlarının çalışmaların yalnızca yaklaşık %40'ında tam olarak raporlandığını göstermiştir (Lin ve ark., 2024). Bu tutarsızlık, farklı çalışmaların sonuçlarını doğrudan karşılaştırmayı güçleştirir (Patel ve ark., 2019).

Kıkırdakta Çekme Gerilme–Gerinim Eğrisinin Bölgeleri ve Yorumlanması

Eklem kıkırdağının tipik çekme gerilme–gerinim eğrisi doğrusal değildir ve başlangıçta yatık, sonra dikleşen ve nihayet kopmayla sonlanan bir "J" biçimi sergiler (Şekil 2). Bu eğri genellikle üç ana bölgeye ayrılır. Bunlar düşük gerilimli toe

bölgesi, onu izleyen lineer bölge ve akma ile kopmanın gerçekleştiği son bölgedir (Cohen ve ark., 1998; Petitjean ve ark., 2023). Eğrinin bu biçimi, kollajen liflerinin gerilme yönünde kademeli olarak yeniden yönlenmesi ve devreye girmesiyle açıklanır (Petitjean ve ark., 2023; Roth ve Mow, 1980). Dokunun sürekli sertleşmesi nedeniyle davranış tek bir Young modülüyle tanımlanamaz ve modül, kuvvetin ölçüldüğü gerinim düzeyine bağlıdır (Fox ve ark., 2009).

Şekil 2. Eklem kıkırdağının şematik çekme gerilme–gerinim eğrisi ve bölgeleri. Toe bölgesinde kıvrımlı (crimp) kollajen açılır. Lineer bölgede gerilmiş kollajen ağı yükü taşır ve eğrinin eğimi tanjant (Young) modülü verir. Akmanın (yield) ardından doku nihai çekme dayanımına (UTS) ulaşarak kopar.



Bu şekil Cohen ve ark. (1998), Kastelic ve ark. (1980) ve Elliott ve ark. (1999)'dan derlenerek yazar tarafından çizilmiştir.

Toe bölgesi, düşük gerilim altında görece büyük uzamanın gerçekleştiği başlangıç evresidir ve burada yükü henüz gergin olmayan kollajen taşımaz. Kollajen lifleri yüksüz durumda dalgalı, kıvrımlı (crimp) bir düzendedir ve çekme başladığında bu kıvrımlar kademeli olarak açılarak lifler tek tek devreye girer (Ahsanizadeh ve Li, 2015; Elliott ve ark., 1999). Kıvrımın aşamalı açılması, eğrinin başlangıçtaki doğrusal olmayan toe bölgesini doğurur (Kastelic ve ark., 1980). Kıvrım olgusu tendon gibi bağ dokularında ayrıntılı incelenmiş ve kıvrımın belirli bir gerinimde tümüyle kaybolduğu (crimp extinction) gösterilmiştir (Hansen ve ark., 2002). Kıkırdakta toe bölgesinin bir başka bileşeni de kollajen ağının proteoglikanlar arasından sürüklenmesi için gereken direnç kuvvetidir. Nitekim proteoglikanların sindirilmesi toe bölgesinin eğimini azaltır ancak lineer bölgeyi etkilemez (Cohen ve ark., 1998; Elliott ve ark., 1999). Bu nedenle toe bölgesi, saf kollajenden çok proteoglikan–kollajen etkileşimini yansıtır (Elliott ve ark., 1999).

Kıvrımlar tümüyle açılıp lifler gerginleştiğinde eğri doğrusallaşır ve bu lineer bölgede yükü artık tam olarak gerilmiş kollajen ağı taşır (Cohen ve ark., 1998; Elliott ve ark., 1999). Bu bölgenin eğimi, dokunun asıl gerilme sertliğini veren tanjant (Young) modülüdür (Cohen ve ark., 1998). Denge koşullarında insan diz kıkırdağının içsel çekme modülü düşük bir aralıktadır. Akizuki ve arkadaşları (1986) test edilen tüm örneklerde bu değerin 30 MPa'nın altında kaldığını, çoğunlukla 1–15 MPa aralığında yer aldığını bildirmiştir. Sağlıklı insan kıkırdağı için literatürde 5–25 MPa aralığı, eklem konumuna ve numunenin derinlik ile yönelimine bağlı olarak sıkça rapor edilir (Setton ve ark., 1999; Karpiński ve ark., 2025). Doğrusal olmayan davranış nedeniyle çekme modülü gerinim arttıkça yükselir. Örneğin insan glenohumeral kıkırdağında %16 gerinimdeki modül, %0 gerinimdekinin dört ila sekiz katı olabilir (Huang ve ark., 2005).

Gerinim yeterince arttığında kollajen–kollajen ve kollajen–proteoglikan etkileşimleri çözülmeye başlar ve akma (yield) noktasının ardından lifler kopar ve doku nihai çekme dayanımına (ultimate tensile strength, UTS) ulaşarak kırılır (Fox ve ark., 2009; Sasazaki ve ark., 2006). Kollajen ağı çekmeye direnen asıl bileşen olduğundan, çekme dayanımı büyük ölçüde kollajen liflerine bağlıdır. Proteoglikanların uzaklaştırılması kopma dayanımını anlamlı biçimde düşürmezken, kollajenin parçalanması hem sertliği hem de kopma gerilmesini belirgin biçimde azaltır (Kempson ve ark., 1976). Kopma, önce eklem yüzeyinde başlayıp derinliğe doğru ilerleyen belirli bir sırayla gerçekleşir (Sasazaki ve ark., 2006). Çekme dayanımı ve kopma gerinimi zona göre değişir. Klasik ölçümlerde orta zon örnekleri en yüksek nihai gerilmeye (16–18 MPa) ulaşırken, yüzey örnekleri daha düşük gerinimlerde kopmuştur (Woo ve ark., 1976). Bir bütün olarak kıkırdak, yaklaşık 9–40 MPa'lık dayanımı ve yüksek kopma gerinimiyle tok (tough) bir malzeme olarak nitelenir (Belluzzi ve ark., 2023).

Bu bölge yapısı, eğrinin dokuyu adeta "okumamıza" olanak tanıdığı anlamına gelir. Toe bölgesinin uzunluğu ve eğimi kollajen kıvrımı ile proteoglikan–kollajen etkileşimi hakkında bilgi verirken, lineer bölgenin eğimi kollajen ağının yoğunluğu, yönelimi ve çapraz bağlanması hakkında bilgi verir ve kopma bölgesi ise matriks bütünlüğünü yansıtır (Setton ve ark., 1999; Kempson ve ark., 1976). Bu bağlantı çekme testini dejenerasyonun duyarlı bir göstergesi hâline getirir. Osteoartritte kollajen ağı hasar görür ve çekme dayanımını yitirir, öyle ki çekme modülü %90'a varan oranlarda düşebilir (Setton ve ark., 1999; Karpiński ve ark., 2025). İleri derecede dejenere olmuş, total diz protezinden alınan kıkırdakta çekme sertliği 2 MPa'nın altına inebilir (Akizuki ve ark., 1986). Sağlıklı ve osteoartritli insan kıkırdağını karşılaştıran ölçümler, tüm mekanik özellikler kötüleşirken en büyük göreli düşüşün statik çekme modülünde (%72–83) yaşandığını

göstermiştir (Boschetti ve Peretti, 2008). Deneysel bir OA modelinde de yüzey zonunun lineer bölge çekme modülü %40, toe bölgesi modülü ise %47 azalmıştır (Elliott ve ark., 1999). Buna karşın, ağırlıklı olarak sağlıklı (düşük OARSI dereceli) dokularda çekme özellikleriyle dejenerasyon derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış olması (Ristaniemi ve ark., 2024), çekmeye dayalı değişimlerin daha çok ileri evrelerde belirginleştiğine işaret eder.

Bu değişimlerin altında yatan mekanizma büyük ölçüde kollajen ağının organizasyonundaki ve çapraz bağ yapısındaki bozulmadır (Kempson, 1982). Yaşlanmayla birlikte ileri glikasyon son ürünlerinin (advanced glycation end products, AGE) yol açtığı çapraz bağlanma kollajen ağını sertleştirip kırılganlaştırır ve bu da dokunun mekanik hasara direncini azaltarak OA için bir risk oluşturur (Verzijl ve ark., 2002). Yüzeysel tabakanın erken osteoartritte fibrilasyonla incelmesi, altındaki biyomekanik açıdan daha zayıf derin dokuyu büyük çekme gerilmelerine maruz bırakır ve eklem işlevinin yitimine katkıda bulunur (Roth ve Mow, 1980). Bütün bu nedenlerle çekme analizi, fibrilasyonun, erken dejenerasyonun ve doku mühendisliği ürünlerinin kalitesinin değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir araçtır.

Sonuç

Eklem kıkırdağının çekme davranışı, dokunun gerilime direnen kollajen ağının ve özellikle bu ağın en düzenli olduğu yüzeysel bölgenin doğrudan bir yansımasıdır. Çekme testi, basma ağırlıklı yaklaşımların gözden kaçırdığı bu bileşeni yalıtarak ölçebildiği için kıkırdak biyomekaniğinde özgün bir yere sahiptir (Patel ve ark., 2019; Chokhandre ve Erdemir, 2020). Gerilme–gerinim eğrisinin toe, lineer ve kopma bölgeleri sırasıyla kollajen kıvrımı, ağın gerçek sertliği ve matriks bütünlüğü hakkında ayrı ayrı bilgi taşır ve bu da eğriyi tanısal açıdan güçlü bir okuma aracına dönüştürür (Elliott ve ark., 1999; Sasazaki ve ark., 2006).

Osteoartritte çekme özelliklerinin belirgin biçimde bozulması, yöntemin dejenerasyona duyarlılığını ortaya koyar (Setton ve ark., 1999; Boschetti ve Peretti, 2008).

Bununla birlikte, çekme testinin sunduğu bu bilgi ancak yöntem yeterince standardize edildiğinde tam anlamıyla değerlendirilebilir. Numune geometrisi, yönelimi ve protokolündeki tutarsızlıklar çalışmalar arası karşılaştırmayı hâlâ güçleştirmektedir (Lin ve ark., 2024; Patel ve ark., 2019). Numune hazırlama ve raporlama ölçütlerinin ortaklaştırılması, hem osteoartritin erken tanısında hem de doku mühendisliği ürünlerinin işlevsel kalite denetiminde çekme analizinin potansiyelini bütünüyle açığa çıkaracaktır.

Kaynakça

Ahsanizadeh, S., & Li, L. (2015). Strain-rate-dependent non-linear tensile properties of the superficial zone of articular cartilage. *Connective Tissue Research, 56*(6), 469–476. https://doi.org/10.3109/03008207.2015.1066779

Akizuki, S., Mow, V. C., Müller, F., Pita, J. C., Howell, D. S., & Manicourt, D. H. (1986). Tensile properties of human knee joint cartilage: I. Influence of ionic conditions, weight bearing, and fibrillation on the tensile modulus. *Journal of Orthopaedic Research, 4*(4), 379–392. https://doi.org/10.1002/jor.1100040401

Belluzzi, E., Todros, S., Pozzuoli, A., Ruggieri, P., Carniel, E. L., & Berardo, A. (2023). Human cartilage biomechanics: Experimental and theoretical approaches towards the identification of mechanical properties in healthy and osteoarthritic conditions. *Processes, 11*(4), 1014. https://doi.org/10.3390/pr11041014

Boschetti, F., & Peretti, G. M. (2008). Tensile and compressive properties of healthy and osteoarthritic human articular cartilage. *Biorheology, 45*(3–4), 337–344. https://doi.org/10.3233/BIR-2008-0479

Chokhandre, S., & Erdemir, A. (2020). A comprehensive testing protocol for macro-scale mechanical characterization of knee articular cartilage with documented experimental repeatability. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 112*, 104025. https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.104025

Cohen, N. P., Foster, R. J., & Mow, V. C. (1998). Composition and dynamics of articular cartilage: Structure, function, and maintaining a healthy state. *Journal of Orthopaedic & Sports*

Physical Therapy, 28(4), 203–215. https://doi.org/10.2519/jospt.1998.28.4.203

Elliott, D. M., Guilak, F., Vail, T. P., Wang, J. Y., & Setton, L. A. (1999). Tensile properties of articular cartilage are altered by meniscectomy in a canine model of osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research, 17*(4), 503–508. https://doi.org/10.1002/jor.1100170407

Eschweiler, J., Horn, N., Rath, B., Betsch, M., Baroncini, A., Tingart, M., & Migliorini, F. (2021). The biomechanics of cartilage—An overview. *Life, 11*(4), 302. https://doi.org/10.3390/life11040302

Fox, A. J. S., Bedi, A., & Rodeo, S. A. (2009). The basic science of articular cartilage: Structure, composition, and function. *Sports Health, 1*(6), 461–468. https://doi.org/10.1177/1941738109350438

Hansen, K. A., Weiss, J. A., & Barton, J. K. (2002). Recruitment of tendon crimp with applied tensile strain. *Journal of Biomechanical Engineering, 124*(1), 72–77. https://doi.org/10.1115/1.1427698

Huang, C.-Y., Stankiewicz, A., Ateshian, G. A., & Mow, V. C. (2005). Anisotropy, inhomogeneity, and tension–compression nonlinearity of human glenohumeral cartilage in finite deformation. *Journal of Biomechanics, 38*(4), 799–809. https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2004.05.006

Karpiński, R., Prus, A., Baj, J., Radej, S., Prządka, M., Krakowski, P., & Jonak, K. (2025). Articular cartilage: Structure, biomechanics, and the potential of conventional and advanced diagnostics. *Applied Sciences, 15*(12), 6896. https://doi.org/10.3390/app15126896

Kastelic, J., Palley, I., & Baer, E. (1980). A structural mechanical model for tendon crimping. *Journal of Biomechanics, 13*(10), 887–893. https://doi.org/10.1016/0021-9290(80)90177-3

Kempson, G. E. (1982). Relationship between the tensile properties of articular cartilage from the human knee and age. *Annals of the Rheumatic Diseases, 41*(5), 508–511. https://doi.org/10.1136/ard.41.5.508

Kempson, G. E., Tuke, M. A., Dingle, J. T., Barrett, A. J., & Horsfield, P. H. (1976). The effects of proteolytic enzymes on the mechanical properties of adult human articular cartilage. *Biochimica et Biophysica Acta, 428*(3), 741–760. https://doi.org/10.1016/0304-4165(76)90205-1

Lakin, B. A., Snyder, B. D., & Grinstaff, M. W. (2017). Assessing cartilage biomechanical properties: Techniques for evaluating the functional performance of cartilage in health and disease. *Annual Review of Biomedical Engineering, 19*, 27–55. https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071516-044525

Lin, A. C., Pirrung, F., Niestrawska, J. A., Ondruschka, B., Pinter, G., Henyš, P., & Hammer, N. (2024). Shape or size matters? Towards standard reporting of tensile testing parameters for human soft tissues: Systematic review and finite element analysis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 12*, 1368383. https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1368383

Patel, J. M., Wise, B. C., Bonnevie, E. D., & Mauck, R. L. (2019). A systematic review and guide to mechanical testing for articular cartilage tissue engineering. *Tissue Engineering Part C: Methods, 25*(10), 593–608. https://doi.org/10.1089/ten.tec.2019.0116

Petitjean, N., Canadas, P., Royer, P., Noël, D., & Le Floc'h, S. (2023). Cartilage biomechanics: From the basic facts to the

challenges of tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A, 111*(7), 1067–1089. https://doi.org/10.1002/jbm.a.37478

Ristaniemi, A., Tuppurainen, J., Jäntti, J., Nippolainen, E., Afara, I. O., Mononen, M. E., Korhonen, R. K., & Mäkelä, J. T. A. (2024). Comparison of site-specific tensile, compressive, and friction properties of human tibiofemoral joint cartilage and their relationship to degeneration. *Journal of Biomechanics, 177*, 112386. https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2024.112386

Robinson, D. L., Kersh, M. E., Walsh, N. C., Ackland, D. C., de Steiger, R. N., & Pandy, M. G. (2016). Mechanical properties of normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 61*, 96–109. https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2016.01.015

Roth, V., & Mow, V. C. (1980). The intrinsic tensile behavior of the matrix of bovine articular cartilage and its variation with age. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American), 62-A*(7), 1102–1117. https://doi.org/10.2106/00004623-198062070-00007

Sasazaki, Y., Shore, R., & Seedhom, B. B. (2006). Deformation and failure of cartilage in the tensile mode. *Journal of Anatomy, 208*(6), 681–694. https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2006.00569.x

Setton, L. A., Elliott, D. M., & Mow, V. C. (1999). Altered mechanics of cartilage with osteoarthritis: Human osteoarthritis and an experimental model of joint degeneration. *Osteoarthritis and Cartilage, 7*(1), 2–14. https://doi.org/10.1053/joca.1998.0170

Soltz, M. A., & Ateshian, G. A. (2000). A conewise linear elasticity mixture model for the analysis of tension–

compression nonlinearity in articular cartilage. *Journal of Biomechanical Engineering, 122*(6), 576–586. https://doi.org/10.1115/1.1324669

Verzijl, N., DeGroot, J., Ben Zaken, C., Braun-Benjamin, O., Maroudas, A., Bank, R. A., … TeKoppele, J. M. (2002). Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage. *Arthritis & Rheumatism, 46*(1), 114–123. https://doi.org/10.1002/1529-0131(200201)46:1<114::aid-art10025>3.0.co;2-p

Woo, S. L.-Y., Akeson, W. H., & Jemmott, G. F. (1976). Measurements of nonhomogeneous, directional mechanical properties of articular cartilage in tension. *Journal of Biomechanics*, *9*(12), 785–791. https://doi.org/10.1016/0021-9290(76)90186-x

BÖLÜM 3

THE IMPACT OF PHYSICAL ACTIVITY ON ARTICULAR CARTILAGE

EKREM ÇİÇEK[1]

Introduction

Articular cartilage consists of approximately 70–80% water. Type II collagen and aggrecan, a proteoglycan, are predominant in the solid matrix. Chondrocytes account for only about 2% of the tissue volume (Fox et al., 2009).

Superficial, intermediate, deep, and calcified zones are distinguished; the collagen organization distributes mechanical load across the joint surface (Fox et al., 2009). Nutrients are supplied from the synovial fluid via diffusion (Fox et al., 2009), and once the collagen network is disrupted, the resulting damage is largely irreversible (Loeser et al., 2012).

Applying pressure increases the interstitial fluid pressure, which bears a significant portion of the initial load. Subsequently, the fluid exudes, and the post-loading recovery process is delayed due to viscoelasticity (Sanchez-Adams et al., 2014). In humans, cartilage undergoes minimal deformation during physiological

[1]Professor Dr., Burdur Mehmet Akif Esoy University, Department of Physics, Orcid: 0000-0001-6724-9423

activities and returns to its original state within approximately 90 minutes (Eckstein et al., 2006).

Cartilage cannot be strengthened in the same way as muscle or bone. It has been observed that higher loads are not associated with greater average cartilage thickness. Adaptation appears to be limited primarily to changes in matrix composition, with only limited changes in thickness or volume (Eckstein et al., 2006).

Mechanotransduction

Loading-induced fluid flow, hydrostatic pressure, and cell deformation act on chondrocytes (Sanchez-Adams et al., 2014). Intermittent hydrostatic pressure within the physiological range increases aggrecan and type II collagen expression (Smith et al., 2004).

Strains below approximately 3% elicit only weak responses. 3–10% strain at 0.17–0.5 Hz for 2–12 hr is anabolic. Strains above 10%, frequencies above 0.5 Hz, or durations beyond 12 hr are catabolic (Bleuel et al., 2015). Many protocols apply uninterrupted cyclic loading which limits physiological relevance (Bleuel et al., 2015).

Static compression inhibits proteoglycan and protein synthesis, whereas dynamic compression stimulates it (Grodzinsky et al., 2000). The strains used in many animal and in vitro models exceed human physiological ranges. High-magnitude impact can damage chondrocytes (Sanchez-Adams et al., 2014).

Prolonged unloading weakens cartilage and causes atrophy (Vincent & Wann, 2019). Excessive loading shifts chondrocytes toward catabolism (Bleuel et al., 2015; Sanchez-Adams et al., 2014).

Osteoarthritis (OA) is a multifactorial degenerative joint disease affecting articular cartilage, subchondral bone, synovial tissue, and the meniscus (Loeser et al., 2012). In OA, subchondral

remodeling increases, producing a thickened but under mineralized plate. Whether bone-directed exercise influences cartilage through this route has not been demonstrated (Thudium et al., 2020).

Effects by Type of Physical Activity

The effects of each activity type are described below, with study designs named in the text and summarized in Table 1.

Walking

Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) levels increase after walking and return to baseline within hours. The reported increase ranged from approximately 4% to 29%. (Boxer, 2022; Roberts et al., 2018). Added load enhances the response (Denning et al., 2015; Herger et al., 2019).

A review found that meeting the 150-minute/week activity target improved or sustained function in knee OA. Above approximately 10,000 steps per day, OA progression appeared to increase. This effect was observed only in people with established OA (Kraus et al., 2019).

Running

Serum COMP increased by approximately 31% immediately after running in healthy young adults (Niehoff et al., 2011). A1-hr run at maximal self-selected speed produced no change in another study (Kersting et al., 2005). In a randomized trial in healthy men, 12 weeks of running training attenuated the COMP response to walking. Swimming and cycling training did not (Celik et al., 2013). Participation in long-distance running is associated with a higher risk of knee OA, largely attributable to sporting injuries (Driban et al., 2017; Poulsen et al., 2019).

Cycling

In an exploratory crossover trial of people with radiographic knee OA, a marker of type II collagen degradation (C2M) rose more after 15 min of cycling than after rest, with a similar non-significant trend relative to running (Boxer, 2022).

In a cross-sectional community study, prolonged cycling, was associated with clinical knee OA (Dahaghin et al., 2009).

Swimming and Aquatic Exercise

In a randomized trial of postmenopausal women with mild knee OA, 4 months of progressive aquatic resistance training reduced T2 relaxation time by 1.2 ms, indicating a favorable change (Munukka et al., 2016).

Resistance and Strength Training

Lower-body resistance exercise raised serum COMP by approximately 26% (Roberts et al., 2018). In young men, resistance exercise did not change serum sclerostin (Boxer, 2022).

A strengthening programme reduced COMP levels in patients with medial knee OA. (Hunt et al., 2013). 18 months of walking plus resistance exercise raised it (Chua et al., 2008). In a meta-analysis of exercise therapy in people at risk for or with knee OA, 30% of comparisons showed decreased molecular biomarkers, 7% showed increases, and 63% showed no effect (Bricca et al., 2018).

A systematic review of randomized trials concluded that exercise loading the knee does not appear to harm articular cartilage in people at risk of or with knee OA (Bricca et al., 2018).

High-Impact and Plyometric Exercise

Serum COMP increased by approximately 32% after 100 drop landings (Niehoff et al., 2011). It elevated by approximately 4.6% relative to control after 120 drop landings (Boxer, 2022). 12 months of high-impact aerobics reduced patellar T2 by 3.8 ms ($p =$

.018) in women with mild OA, a change generally read as favorable (Koli et al., 2015).

Team and Pivoting Sports

Participation in football and wrestling is associated with a higher risk of knee OA (Driban et al., 2017). Knee injury raises the risk of knee OA four- to sixfold (Poulsen et al., 2019).

Weightlifting and Elite Athletics

Weightlifting and long-distance running are among the sports associated with a higher risk of knee OA (Driban et al., 2017). Higher loading has not been associated with greater average cartilage thickness (Eckstein et al., 2006).

Occupational and Habitual Activity

Repetitive kneeling or squatting at work increased the odds of knee OA by 1.7-fold, with a 26% increase per 5,000 hr of exposure (Verbeek et al., 2017). Standing work was not a significant risk factor (Boxer, 2022). Frequent knee bending was also associated with higher T2 values and more severe cartilage lesions on MRI (Hovis et al., 2011).

In 297 community adults aged 50–79 years without knee injury, vigorous activity was associated with fewer cartilage defects (Racunica et al., 2007). Among asymptomatic adults with OA risk factors, light exercisers had lower T2 values than sedentary exercisers and those who exercised moderately or strenuously. Women exercising moderately or strenuously had higher T2 values (Hovis et al., 2011).

In the Osteoarthritis Initiative (OAI), physical activity level did not significantly affect medial cartilage thickness loss overall (−0.20 mm over 4 years); in women, low activity was associated

with greater loss than moderate activity. High activity was no worse than low (Bricca et al., 2019).

Any or low-to-moderate activity was associated with lower odds of knee OA at 8 years. Strenuous activity conferred no greater odds than none (Chang et al., 2020). Higher activity was positively associated with clinical but negatively with structural knee OA (Terpstra et al., 2021).

Outcome Measures

Cartilage thickness and volume are sensitive. But changes are small, and early OA can involve pathological thickening (Cotofana et al., 2012). Compositional MRI (T2, T1ρ) shows high reliability, but T2 is sensitive to recent loading, so activity must be controlled before scanning (Palmer et al., 2013).

In radiography, joint space width and positioning are interdependent. Osteophytes often precede joint space narrowing (Roemer et al., 2022).

Serum COMP is mechanosensitive. But assays cannot always distinguish intact protein released from loaded tissue from degradation fragments. Acute increases are ambiguous. Synovial fluid markers are more joint-specific but invasive (Boxer, 2022).

Favorable and unfavorable structural measures can coexist in the same trial (Munukka et al., 2016). Structural associations can occur without symptomatic differences (Terpstra et al., 2021). Outcomes should therefore be combined rather than interpreted in isolation.

Table 1: Summary of Physical Activity Types, Effects on Articular Cartilage, Evidence Level, and Populations Studied

Activity	Net effect on cartilage	Evidence level	Main populations

Walking	Neutral to beneficial at moderate dose	Umbrella review; cohort; acute studies	Healthy; knee OA
Recreational running	Neutral to beneficial	RCT (biomarkers); cross-sectional	Healthy adults
Long-distance running; team sports	Potentially harmful (injury-mediated)	SR; SR/MA	Athletes
Weightlifting; elite athletics	Uncertain (paradoxical)	SR; observational MRI	Athletes
Cycling	Unclear; possible concern	Cross-sectional; acute crossover	Healthy; knee OA
Aquatic exercise	Neutral; MRI findings ambiguous	RCT (small)	Mild knee OA
Resistance training	Neutral to beneficial	SR of RCTs; RCTs	At risk; knee OA
High-impact and plyometric	No harm in trials	RCTs (small)	Postmenopausal women; older adults
Mind–body exercise	Structural effect unknown	Guidelines (symptoms)	Knee and hip OA
Multimodal programmes	Likely beneficial (biomarkers only)	Small trial	Postmenopausal women
Kneeling and squatting	Harmful	SR/MA	Workers
Sedentary behavior; immobilization	Harmful (atrophy)	Review; observational	All

Note. OA = osteoarthritis; RCT = randomized controlled trial; SR = systematic review; MA = meta-analysis.

Modifying Factors

Evidence points to U- or J-shaped relationships: moderate loading appears protective. Very low and very high loads, especially

in the presence of pre-existing OA, are associated with progression (Kraus et al., 2019; Voinier et al., 2020).

Obesity is the strongest modifiable risk factor for knee OA. Acting through joint loading and systemic inflammation (Mobasheri et al., 2017).

Ageing reduces chondrocyte number, function, and cartilage water content (O'Brien & McDougall, 2019). OA incidence is higher in women and rises after menopause (Litwic et al., 2013). Most of the trials reviewed enrolled women, and sex-specific responses (Bricca et al., 2019) warrant further study.

Knee injury raises OA risk four- to six-fold (Poulsen et al., 2019). Meniscal loss and malalignment concentrate load on focal cartilage regions (Felson, 2013; Nickien et al., 2018).

More than 10,000 steps/day was associated with greater progression in established OA but not with incident OA (Kraus et al., 2019).

Cartilage morphology may develop during childhood sports participation while the growth plates are open (Pettit et al., 2021). In hamsters, running at a young age enhanced cartilage maturation and altered collagen organization. But runners had more OA than controls at 15 months of age (Julkunen et al., 2010). This animal finding may not generalize to humans.

The knee, a complex bicondylar hinge, is more susceptible to malalignment than the ball-and-socket hip (Hall et al., 2022). Hip cartilage evidence is limited by the difficulty of hip MRI (Boxer, 2022).

Clinical and Public Health Implications

Exercise is recommended as a core OA treatment in the guidelines of the Osteoarthritis Research Society International and the European Society for Clinical and Economic Aspects of

Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. The latter endorse aerobic, strengthening, and resistance exercises and state that the evidence cannot differentiate among exercise types (Arden et al., 2021). The European Alliance of Associations for Rheumatology also recommends physical activity (Rausch Osthoff et al., 2018).

Meeting 150 min/week of moderate-intensity activity (World Health Organization [WHO], 2020) improved or sustained function in knee OA (Kraus et al., 2019).

Regular, varied activity, including strength work, is appropriate. Prolonged sitting should be interrupted. (Boxer, 2022).

Combine weight management with lower-joint-load options. Avoid prolonged kneeling and squatting (Verbeek et al., 2017; Voinier et al., 2020).

Progressive resistance and, where safe, impact exercise improve bone without adverse effects on cartilage in trials (Hartley et al., 2020; Multanen et al., 2014).

Controversies and Limitations

High loading is associated with positive compositional adaptation yet higher OA incidence (Driban et al., 2017; Poulsen et al., 2019).

Confounding and causality. Reverse causation, healthy-participant bias, and attrition are pervasive in cohort data (Boxer, 2022).

Design limits. Small samples, short follow-up, and heterogeneous protocols limit trials (Multanen et al., 2014; Munukka et al., 2016).

Biomarkers are not validated surrogates for structural change. MRI measures are sensitive to pre-scan activity (Boxer, 2022; Palmer et al., 2013).

Animal and in vitro strain protocols do not map directly onto human loading (Bleuel et al., 2015; Julkunen et al., 2010). Moderate activity improved lubricin expression and reduced degeneration in aged rats (Musumeci et al., 2015).

Several nominally significant imaging findings lost significance after correction for multiple comparisons (Boxer, 2022).

Conclusion

Cartilage requires moderate levels of dynamic loading; both disuse and excessive loading are detrimental. Loading the knee through exercise is not harmful for populations at risk or those with osteoarthritis (OA). While structural benefits are minimal, symptomatic benefits are substantial. It is joint injury and occupational kneeling or squatting that increases risk. The dose-response relationship likely follows a U- or J-shaped curve and is modulated by BMI and baseline OA status. Acute elevations in biomarkers reflect the response to loading and do not constitute evidence of damage. Structural, biochemical, and symptomatic outcomes are often discordant and should be considered together.

References

Arden, N. K., Perry, T. A., Bannuru, R. R., Bruyère, O., Cooper, C., Haugen, I. K., Hochberg, M. C., McAlindon, T. E., Mobasheri, A., & Reginster, J.-Y. (2021). Non-surgical management of knee osteoarthritis: Comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nature Reviews Rheumatology*, *17*(1), 59–66. https://doi.org/10.1038/s41584-020-00523-9

Bleuel, J., Zaucke, F., Brüggemann, G. P., & Niehoff, A. (2015). Effects of cyclic tensile strain on chondrocyte metabolism: A systematic review. *PLoS ONE*, *10*(3), e0119816. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119816

Boxer, B. (2022). *The role of physical activity and exercise on bone and cartilage physical properties, metabolism, and joint symptoms* [PhD Thesis, Loughborough University]. https://doi.org/10.26174/thesis.lboro.20521818.v1

Bricca, A., Juhl, C. B., Steultjens, M., Wirth, W., & Roos, E. M. (2019). Impact of exercise on articular cartilage in people at risk of, or with established, knee osteoarthritis: A systematic review of randomised controlled trials. *British Journal of Sports Medicine*, *53*(15), 940–947. https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-098661

Bricca, A., Struglics, A., Larsson, S., Steultjens, M., Juhl, C. B., & Roos, E. M. (2018). Impact of exercise therapy on molecular biomarkers related to articular cartilage and inflammation in people at risk of, or with established, knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis and Cartilage*, *26*, S314–S315. https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.02.631

Celik, O., Salci, Y., Ak, E., Kalaci, A., & Korkusuz, F. (2013). Serum cartilage oligomeric matrix protein accumulation decreases significantly after 12 weeks of running but not swimming

and cycling training – A randomised controlled trial. *The Knee*, *20*(1), 19–25. https://doi.org/10.1016/j.knee.2012.06.001

Chang, A. H., Lee, J. J., Chmiel, J. S., Almagor, O., Song, J., & Sharma, L. (2020). Association of long-term strenuous physical activity and extensive sitting with incident radiographic knee osteoarthritis. *JAMA Network Open*, *3*(5), e204049. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4049

Chua, S. D., Messier, S. P., Legault, C., Lenz, M. E., Thonar, E. J. M. A., & Loeser, R. F. (2008). Effect of an exercise and dietary intervention on serum biomarkers in overweight and obese adults with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage*, *16*(9), 1047–1053. https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.02.002

Cotofana, S., Buck, R., Wirth, W., Roemer, F., Duryea, J., Nevitt, M., & Eckstein, F. (2012). Cartilage thickening in early radiographic knee osteoarthritis: A within-person, between-knee comparison. *Arthritis Care & Research*, *64*(11), 1681–1690. https://doi.org/10.1002/acr.21719

Dahaghin, S., Tehrani-Banihashemi, S. A., Faezi, S. T., Jamshidi, A. R., & Davatchi, F. (2009). Squatting, sitting on the floor, or cycling: Are life-long daily activities risk factors for clinical knee osteoarthritis. *Stage III Results of a Community-Based Study. Arthritis Care & Research*, *61*(10), 1337–1342. https://doi.org/10.1002/art.24737

Denning, M. W., Winward, J. G., Pardo, M. B., Hopkins, J. T., & Seeley, M. K. (2015). Body weight independently affects articular cartilage catabolism. *Journal of Sports Science and Medicine*, *14*(2), 290–296.

Driban, J. B., Hootman, J. M., Sitler, M. R., Harris, K. P., & Cattano, N. M. (2017). Is participation in certain sports associated with knee osteoarthritis. *A Systematic Review. Journal of Athletic*

Training, *52*(6), 497–506. https://doi.org/10.4085/1062-6050-50.2.08

Eckstein, F., Hudelmaier, M., & Putz, R. (2006). The effects of exercise on human articular cartilage. *Journal of Anatomy*, *208*(4), 491–512. https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2006.00546.x

Felson, D. T. (2013). Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis and Cartilage*, *21*(1), 10–15. https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.09.012

Fox, A. J. S., Bedi, A., & Rodeo, S. A. (2009). The basic science of articular cartilage: Structure, composition, and function. *Sports Health*, *1*(6), 461–468. https://doi.org/10.1177/1941738109350438

Grodzinsky, A. J., Levenston, M. E., Jin, M., & Frank, E. H. (2000). Cartilage tissue remodeling in response to mechanical forces. *Annual Review of Biomedical Engineering*, *2*, 691–713.

Hall, M., van der Esch, M., Hinman, R. S., Peat, G., de Zwart, A., Quicke, J. G., Runhaar, J., Knoop, J., van der Leeden, M., de Rooij, M., Meulenbelt, I., Vliet Vlieland, T., Lems, W. F., Holden, M. A., Foster, N. E., & Bennell, K. L. (2022). How does hip osteoarthritis differ from knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, *30*(1), 32–41. https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.09.010

Hartley, C., Folland, J. P., Kerslake, R., & Brooke-Wavell, K. (2020). High-impact exercise increased femoral neck bone density with no adverse effects on imaging markers of knee osteoarthritis in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*, *35*(1), 53–63. https://doi.org/10.1002/jbmr.3867

Herger, S., Vach, W., Liphardt, A. M., Egloff, C., Nüesch, C., & Mündermann, A. (2019). Dose-response relationship between ambulatory load magnitude and load-induced changes in COMP in

young healthy adults. *Osteoarthritis and Cartilage*, *27*(1), 106–113. https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.002

Hovis, K. K., Stehling, C., Souza, R. B., Haughom, B. D., Baum, T., Nevitt, M., McCulloch, C., Lynch, J. A., & Link, T. M. (2011). Physical activity is associated with magnetic resonance imaging–based knee cartilage T2 measurements in asymptomatic subjects with and those without osteoarthritis risk factors. *Arthritis & Rheumatism*, *63*(8), 2248–2256. https://doi.org/10.1002/art.30419

Hunt, M. A., Pollock, C. L., Kraus, V. B., Saxne, T., Peters, S., Huebner, J. L., Sayre, E. C., & Cibere, J. (2013). Relationships amongst osteoarthritis biomarkers, dynamic knee joint load, and exercise: Results from a randomized controlled pilot study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *14*, 115. https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-115

Julkunen, P., Halmesmäki, E. P., Iivarinen, J., Rieppo, L., Närhi, T., Marjanen, J., Rieppo, J., Arokoski, J., Brama, P. A., Jurvelin, J. S., & Helminen, H. J. (2010). Effects of growth and exercise on composition, structural maturation and appearance of osteoarthritis in articular cartilage of hamsters. *Journal of Anatomy*, *217*(3), 262–274. https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2010.01270.x

Kersting, U. G., Stubendorff, J. J., Schmidt, M. C., & Brüggemann, G.-P. (2005). Changes in knee cartilage volume and serum COMP concentration after running exercise. *Osteoarthritis and Cartilage*, *13*(10), 925–934. https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.06.005

Koli, J., Multanen, J., Kujala, U. M., Häkkinen, A., Nieminen, M. T., Kautiainen, H., Lammentausta, E., Ahola, R., Selänne, H., Ojala, R., Kiviranta, I., & Heinonen, A. (2015). Effects of exercise on patellar cartilage in women with mild knee osteoarthritis. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *47*(9), 1767–1774. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000629

Kraus, V. B., Sprow, K., Powell, K. E., Buchner, D., Bloodgood, B., Piercy, K., George, S. M., & Kraus, W. E. (2019). Effects of physical activity in knee and hip osteoarthritis: A systematic umbrella review. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *51*(6), 1324–1339. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001944

Litwic, A., Edwards, M. H., Dennison, E. M., & Cooper, C. (2013). Epidemiology and burden of osteoarthritis. *British Medical Bulletin*, *105*(1), 185–199. https://doi.org/10.1093/bmb/lds038

Loeser, R. F., Goldring, S. R., Scanzello, C. R., & Goldring, M. B. (2012). Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis & Rheumatism*, *64*(6), 1697–1707. https://doi.org/10.1002/art.34453

Mobasheri, A., Rayman, M. P., Gualillo, O., Sellam, J., van der Kraan, P., & Fearon, U. (2017). The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, *13*(5), 302–311. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.50

Multanen, J., Nieminen, M. T., Häkkinen, A., Kujala, U. M., Jämsä, T., Kautiainen, H., Lammentausta, E., Ahola, R., Selänne, H., Ojala, R., Kiviranta, I., & Heinonen, A. (2014). Effects of high-impact training on bone and articular cartilage: 12-month randomized controlled quantitative MRI study. *Journal of Bone and Mineral Research*, *29*(1), 192–201. https://doi.org/10.1002/jbmr.2015

Munukka, M., Waller, B., Rantalainen, T., Häkkinen, A., Nieminen, M. T., Lammentausta, E., Kujala, U. M., Paloneva, J., Sipilä, S., Peuna, A., Kautiainen, H., Selänne, H., Kiviranta, I., & Heinonen, A. (2016). Efficacy of progressive aquatic resistance training for tibiofemoral cartilage in postmenopausal women with mild knee osteoarthritis: A randomised controlled trial.

Osteoarthritis and Cartilage, *24*(10), 1708–1717. https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.05.007

Musumeci, G., Castrogiovanni, P., Trovato, F. M., Imbesi, R., Giunta, S., Szychlinska, M. A., Loreto, C., Castorina, S., & Mobasheri, A. (2015). Physical activity ameliorates cartilage degeneration in a rat model of aging: A study on lubricin expression. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *25*(2), e222–e230. https://doi.org/10.1111/sms.12290

Nickien, M., Heuijerjans, A., Ito, K., & van Donkelaar, C. C. (2018). Comparison between in vitro and in vivo cartilage overloading studies based on a systematic literature review. *Journal of Orthopaedic Research*, *36*(8), 2076–2086. https://doi.org/10.1002/jor.23910

Niehoff, A., Müller, M., Brüggemann, L., Savage, T., Zaucke, F., Eckstein, F., Müller-Lung, U., & Brüggemann, G. P. (2011). Deformational behaviour of knee cartilage and changes in serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) after running and drop landing. *Osteoarthritis and Cartilage*, *19*(8), 1003–1010. https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.04.012

O'Brien, M. S., & McDougall, J. J. (2019). Age and frailty as risk factors for the development of osteoarthritis. *Mechanisms of Ageing and Development*, *180*, 21–28. https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.03.003

Palmer, A. J. R., Brown, C. P., McNally, E. G., Price, A. J., Tracey, I., Jezzard, P., Carr, A. J., & Glyn-Jones, S. (2013). Non-invasive imaging of cartilage in early osteoarthritis. *The Bone & Joint Journal*, *95-B*(6), 738–746. https://doi.org/10.1302/0301-620X.95B6.31414

Pettit, M., Doran, C., Singh, Y., Saito, M., Sunil Kumar, K. H., & Khanduja, V. (2021). How does the cam morphology develop

in athletes. *A Systematic Review and Meta-Analysis. Osteoarthritis and Cartilage*, *29*(8), 1117–1129. https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.02.572

Poulsen, E., Goncalves, G. H., Bricca, A., Roos, E. M., Thorlund, J. B., & Juhl, C. B. (2019). Knee osteoarthritis risk is increased 4-6 fold after knee injury – a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, *53*(23), 1454–1463. https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-100022

Racunica, T. L., Teichtahl, A. J., Wang, Y., Wluka, A. E., English, D. R., Giles, G. G., O'Sullivan, R., & Cicuttini, F. M. (2007). Effect of physical activity on articular knee joint structures in community-based adults. *Arthritis & Rheumatism*, *57*(7), 1261–1268. https://doi.org/10.1002/art.22990

Rausch Osthoff, A.-K., Niedermann, K., Braun, J., Adams, J., Brodin, N., Dagfinrud, H., Duruöz, T., Appel Esbensen, B., Günther, K.-P., Hurkmans, E., Juhl, C. B., Kennedy, N., Kiltz, U., Knittle, K., Nurmohamed, M., Pais, S., Severijns, G., Swinnen, T. W., Pitsillidou, I. A., & … Vliet Vlieland, T. P. M. (2018). 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *77*(9), 1251–1260. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213585

Roberts, H. M., Moore, J. P., & Thom, J. M. (2018). The effect of aerobic walking and lower body resistance exercise on serum COMP and hyaluronan, in both males and females. *European Journal of Applied Physiology*, *118*(6), 1095–1105. https://doi.org/10.1007/s00421-018-3837-8

Roemer, F. W., Guermazi, A., Demehri, S., Wirth, W., & Kijowski, R. (2022). Imaging in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, *30*(3), 309–322. https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.018

Sanchez-Adams, J., Leddy, H. A., McNulty, A. L., O'Conor, C. J., & Guilak, F. (2014). The mechanobiology of articular cartilage: Bearing the burden of osteoarthritis. *Current Rheumatology Reports*, *16*(10), 451. https://doi.org/10.1007/s11926-014-0451-6

Smith, R. L., Carter, D. R., & Schurman, D. J. (2004). Pressure and shear differentially alter human articular chondrocyte metabolism: A review. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, *427*, S89–S95. https://doi.org/10.1097/01.blo.0000143938.30681.9d

Terpstra, S. E. S., van der Velde, J. H. P. M., de Mutsert, R., Schiphof, D., Reijnierse, M., Rosendaal, F. R., van de Stadt, L. A., Kloppenburg, M., & Loef, M. (2021). The association of clinical and structural knee osteoarthritis with physical activity in the middle-aged population: The NEO study. *Osteoarthritis and Cartilage*, *29*(11), 1507–1514. https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.07.008

Thudium, C. S., Nielsen, S. H., Sardar, S., Mobasheri, A., van Spil, W. E., Lories, R., Henriksen, K., Bay-Jensen, A.-C., & Karsdal, M. A. (2020). Bone phenotypes in rheumatology – there is more to bone than just bone. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *21*(1), 789. https://doi.org/10.1186/s12891-020-03804-2

Verbeek, J., Mischke, C., Robinson, R., Ijaz, S., Kuijer, P., Kievit, A., Ojajärvi, A., & Neuvonen, K. (2017). Occupational exposure to knee loading and the risk of osteoarthritis of the knee: A systematic review and a dose-response meta-analysis. *Safety and Health at Work*, *8*(2), 130–142. https://doi.org/10.1016/j.shaw.2017.02.001

Vincent, T. L., & Wann, A. K. T. (2019). Mechanoadaptation: Articular cartilage through thick and thin. *The Journal of Physiology*, *597*(5), 1271–1281. https://doi.org/10.1113/JP275451

Voinier, D., Neogi, T., Stefanik, J. J., Guermazi, A., Roemer, F. W., Thoma, L. M., Master, H., Nevitt, M. C., Lewis, C. E., Torner, J., & White, D. K. (2020). Using cumulative load to explain how body mass index and daily walking relate to worsening knee cartilage damage over two years: The MOST study. *Arthritis & Rheumatology*, *72*(6), 957–965. https://doi.org/10.1002/art.41181

BÖLÜM 4

IONIZING RADIATION EFFECTS ON BONE MINERAL DENSITY

EKREM ÇİÇEK[1]

Introduction

Ionizing radiation possesses sufficient energy to strip electrons from atoms. It generates free radicals. Equivalent dose, to which the radiation weighting factor is applied, is expressed in sieverts (Sv), whereas absorbed dose is expressed in grays (Gy; 1 J/kg).

Linear energy transfer (LET) refers to the ionization density (keV/μm) along a particle track. Relative biological effectiveness (RBE) is the ratio of the dose of a reference radiation (typically 250 kV X-rays) to the dose of a test radiation that produces the same biological effect. High-LET radiation generally has a higher RBE value (Hall, 2000).

Bone is continuously remodeled by osteoclastic resorption followed by osteoblastic formation. About 15–20% of trabecular

[1]Professor Dr., Burdur Mehmet Akif Esoy University, Department of Physics, Orcid: 0000-0001-6724-9423

bone but only about 2% of cortical bone turns over annually. Trabecular-rich sites respond first to perturbation (Willey, 2008).

Bone mineral density (BMD) is measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA; areal), quantitative CT (volumetric) or, preclinically, microCT. DXA explains only part of bone strength; bone quality (connectivity, microarchitecture, tissue material) accounts for the remainder (Emerzian et al., 2023; Willey, 2008).

BMD measurement relies on dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), which provides the actual BMD (g/cm^2) but cannot distinguish cortical from trabecular bone. Quantitative computed tomography (QCT) and high-resolution peripheral QCT (HR-pQCT) provide volumetric BMD and compartment-specific data. Clinical practice uses the T-score (relative to the young-adult mean) and the Z-score (relative to the age-matched mean). Osteoporosis is defined as a T-score of -2.5 or lower.

BMD accounts for only about 60%–70% of bone strength (Friedman, 2006; Turner, 2006, as cited in Willey, 2008). Quality includes trabecular microarchitecture (bone volume fraction [BV/TV], connectivity density [Conn.Dens.], trabecular number [Tb.N], thickness [Tb.Th], and spacing [Tb.Sp]), cortical porosity, matrix composition, and microdamage. Loss of trabecular connectivity lengthens unsupported vertical struts and reduces buckling strength disproportionately compared with strut thinning (Willey, 2008).

Radiotherapy (RT) is administered to approximately half of all cancer patients (Bentzen, 2006). Late-onset skeletal effects, such as insufficiency fractures, are becoming increasingly important (Baxter et al., 2005).

This review investigates how different types of radiation and exposure settings affect bone mineral density (BMD) and bone microarchitecture.

Types of Ionizing Radiation and Their Effects on BMD

Low-LET Electromagnetic Radiation (X-Rays and Gamma Rays)

Radiotherapy photons (human). Photon irradiation administered to the pelvic, spinal, thoracic, and head-and-neck regions reduces bone mineral density (BMD) and increases the risk of fracture. Among more than 6,000 women over the age of 65, pelvic radiotherapy increased the risk of pelvic fractures, with hip fractures accounting for approximately 90% of the cases (Baxter et al., 2005).

A reduction of ~30% in vertebral (L3) QCT BMD was reported within 5 weeks of pelvic irradiation for cervical cancer (45 or 22.5 Gy; (Nishiyama et al., 1992). This is a small, older, single-energy QCT study and should be interpreted cautiously.

Myeloablative conditioning before stem cell transplantation is followed by BMD decline. Although chemotherapy, steroids, and gonadal failure confound attribution to radiation (Schulte & Beelen, 2004).

A single 7 Gy whole-body γ dose in mice reduced trabecular BV/TV by ~54% and Conn.Dens. by ~69% within 2 weeks, with no cortical change (Willey, 2008). A clinically modeled fractionated regimen (4 × 4 Gy of 6 MV X-rays to the rat hind limb) lowered BV/TV by ~14% and Conn.Dens. by ~34% at 2 weeks (Willey, 2008).

Whole-body exposure to 2 Gy reduced mouse trabecular bone by ~29%–39% at 4 months across radiation types (Hamilton et al., 2006). Clinically relevant doses can therefore affect bone, at least in rodents.

High-LET (High Linear Energy Transfer) HZE (High-Z High-Energy) Particles

Whole-body exposure to 2 Gy of 56Fe and carbon ions reduced trabecular bone by ~34% and ~39%, comparable to γ-rays and protons (~29% and ~35%) at 4 months (Hamilton et al., 2006). For this endpoint and dose, bone loss was therefore not markedly more severe with high LET, which contrasts with the usual RBE expectation.

Nine months after whole-body 56Fe exposure with the hind limbs excluded from the beam, proximal tibial BV/TV was ~20% (2 Gy) and ~26% (4 Gy) lower than in controls, with reduced connectivity. Body mass was lower in irradiated animals and explained part of the variance (Willey, 2008).

Very high carbon-ion doses in weanling rats were reported to increase tibial bone volume histologically (Sawajiri & Mizoe, 2003), highlighting dependence on age, dose, and method.

Low-LET versus High-LET Radiation

High-LET radiation produces denser ionization and less repairable damage, but BMD-specific RBE values are poorly defined (Hall, 2000). Trabecular loss appears at low to moderate doses in rodents (≥2 Gy), whereas cortical changes usually require very high doses (tens of Gy) and a longer latency (Sugimoto et al., 1991; Willey, 2008). Low-LET effects are largely mediated by water radiolysis and reactive oxygen species (ROS), with ~80% of energy deposition occurring via water, whereas high-LET radiation adds more direct, clustered DNA damage (Willey, 2008).

Mechanisms

Radiolysis generates hydroxyl radicals, superoxide, and hydrogen peroxide. Oxidative stress persists for days after exposure (Robbins & Zhao, 2004) and promotes osteoclast differentiation while impairing osteoblast differentiation (Bai et al., 2004; Lean et al., 2005).

Direct and indirect strand breaks drive apoptosis, senescence, and cell-cycle arrest. Bystander signaling can extend effects to nonirradiated cells and may contribute to distant (shielded-bone) effects (Little et al., 2002); this link to bone is hypothetical.

Irradiation reduces osteoblast proliferation and collagen production and sensitizes bone cells to apoptosis (Gal et al., 2000; Szymczyk et al., 2004). Osteoblasts are generally considered more radiosensitive than osteocytes (Willey, 2008).

Endothelial swelling and reduced bone blood flow occur in a dose-dependent manner, contributing to osteoradionecrosis at high doses (Pitkänen & Hopewell, 1983; Rohrer et al., 1979).

Cranial or craniospinal radiation causes growth hormone (GH) deficiency in most patients at doses above 27 Gy and sometimes at 18 Gy or higher. Irradiation of the ovaries or testes can produce hypogonadism, accelerating bone loss (Gleeson et al., 2003; Xu et al., 2004).

Acute effects (days) involve osteoclast and marrow responses. Early effects (weeks) involve trabecular loss. Late effects (months to years) involve persistent architectural deficits, vascular fibrosis, and insufficiency fractures, which usually appear 1–5 years after pelvic RT (Abe et al., 1992; Grigsby et al., 1995).

Clinical and Experimental Evidence

Human Studies

The risk of pelvic and hip fractures is increased (Baxter et al., 2005). Symptomatic pelvic insufficiency fractures occur in ~3%–6% of patients. In up to ~34%, when imaging detects asymptomatic cases (Abe et al., 1992). Pelvic bones absorb ~60%–70% of the target dose (Konski & Sowers, 1996).

Fractures were more frequent after 1.8–2 Gy fractions than after twice-daily 1.2 Gy fractions in one series (Bolek et al., 1996). Single-fraction palliative RT was associated with a higher risk of pathological fracture than multifraction schedules (Sze et al., 2003). The risk of rib fracture after breast RT depends on fraction size (Overgaard, 1988).

Doses of 25–60 Gy retard bone growth. Fractions larger than 1.8 Gy damage epiphyseal cartilage, with reduced height and bone length (Eifel et al., 1995; Mitchell & Logan, 1998). Pediatric survivors show BMD deficits driven by chemotherapy, steroids, and GH deficiency (Gleeson et al., 2003).

Animal and In Vitro Studies

Rodent trabecular loss after low- to moderate-dose exposures is reproducible across photon and proton exposures (Hamilton et al., 2006; Willey, 2008).

Cortical bone is affected at very high doses. Rabbit tibiae showed increased endosteal resorption by 4 weeks and intracortical porosity at 12–52 weeks after 50 Gy (Sugimoto et al., 1991).

Fractionation in rats modifies strength. Doses of 40–60 Gy delivered in 1.25 Gy twice-daily fractions preserved maximal load. Single or larger fractions reduced it (Nyaruba et al., 1998).

Irradiated preosteoblasts show reduced proliferation and collagen synthesis (Gal et al., 2000; Szymczyk et al., 2004). Irradiated marrow shows increased osteoclastogenesis and resorption in culture (Willey, 2008), whereas osteoblast-irradiation co-culture systems showed unchanged or decreased osteoclast numbers (Sawajiri et al., 2003).

Dose Thresholds, Site Specificity, and Discrepancies

No clear human BMD threshold is established. Rodent trabecular loss appears from ~2 Gy, vascular changes from ~5 Gy (Pitkänen & Hopewell, 1983). Cortical strength changes at tens of Gy.

Trabecular-rich sites (vertebrae, pelvis, proximal femur) are more affected than cortical diaphyses. Consistent with higher turnover (15%–20% per year for trabecular bone vs. ~2% for cortical bone (Willey, 2008). Bone within the field is most affected, but distant effects have been suggested.

Studies differ in species, age (growing vs. mature), dose, LET, dose rate, fractionation, timing of assessment, measurement method (DXA vs. micro-CT vs. histology), body-mass changes, and concomitant therapy. Rodent growth and body-mass effects can confound BMD interpretation (Willey, 2008).

Confounding Factors

Chemotherapy and glucocorticoids. Methotrexate, mercaptopurine, and steroids reduce BMD. In one study, 83% of children with leukemia had lumbar osteopenia within 2 years of therapy (Halton et al., 1996).

Hormone therapy. Aromatase inhibitors and androgen deprivation accelerate bone loss. It can mask or amplify radiation effects.

Age and menopause. Postmenopausal women have a higher baseline fracture risk. They are the highest-risk group for post-RT pelvic fractures (Baxter et al., 2005; Lean et al., 2005).

Lifestyle and comorbidities. Nutrition, vitamin D status, physical inactivity, smoking, and alcohol use contribute to bone loss.

Prevention and Management

DXA before or soon after RT is advisable in high-risk patients (pelvic RT, older women, TBI, or concomitant hormone therapy or steroids).

In rats, risedronate mitigated radiation-induced trabecular loss at 2 and 4 weeks (Willey, 2008). In humans, bisphosphonates are established for the treatment of osteoporosis and cancer-treatment-induced bone loss.

These are standard supportive measures. Weight-bearing exercise should be balanced against fracture risk in patients with existing insufficiency fractures.

Intensity-modulated RT (IMRT) and proton therapy can reduce the dose to pelvic bones and femoral heads. A benefit for BMD and fracture risk is plausible. Avoiding large single fractions in weight-bearing bones and respecting fraction-size limits for growing bone (<1.8 Gy) are practical considerations (Eifel et al., 1995; Sze et al., 2003).

Antioxidants reduced resorption in non-radiation models (Ha et al., 2004; Kim et al., 2006). Radioprotectors for bone in patients remain experimental.

Limitations

Human BMD studies are often small and retrospective and are confounded by chemotherapy, hormones, and steroids.

DXA cannot isolate irradiated sites or assess trabecular microarchitecture. Correlations between radiation-field dosimetry and BMD are rarely reported.

Much of the mechanistic evidence on early osteoclast activation originates from a limited number of rodent studies. Often involving young animals and doses that do not directly translate to clinically fractionated regimens (Willey, 2008).

Data on neutrons, alpha- and beta-emitters, and chronic low-dose occupational exposure are sparse.

Conclusion

Therapeutic photon RT increases fracture risk, particularly pelvic and hip fractures in older women, and is associated with BMD reduction in the irradiated skeleton (Baxter et al., 2005; Nishiyama et al., 1992). Fraction size and dose influence risk (Bolek et al., 1996; Sze et al., 2003).

Trabecular microarchitecture is affected earlier and more strongly than cortical bone, with connectivity loss disproportionate to BMD change (animal data)(Willey, 2008).

An early transient surge of osteoclasts, systemic cytokine effects on shielded bone, and LET-specific differences remain to be confirmed in humans. Radiation-induced bone loss is multifactorial (osteoblast and vascular damage, probable early resorption, and endocrine and inflammatory effects).

Across photons, particles, and heavy ions, radiation reduces trabecular bone and impairs architecture by suppressing osteoblasts. High-dose clinical exposure clearly raises fracture risk. BMD changes in humans and low-dose occupational effects are inconsistent. BMD alone underestimates mechanical damage.

Table 1: Radiation Types and Their Reported Effects on Bone Mineral Density and Microarchitecture

Radiation type	Source / LET	Typical dose range	Main BMD or bone effect	Key mechanism (proposed)	Representative evidence
X-rays and γ-rays (photons)	Low LET; RT, TBI, diagnostic	1.8–2 Gy per fraction; 20–60 Gy total; 2–7 Gy acute (animals)	BMD and trabecular microarchitecture decreased; fracture risk increased	ROS, osteoblast loss, increased osteoclast activity, vascular damage	Baxter et al. (2005; human); Willey (2008; mouse, rat)
Protons	Low to intermedi	2 Gy (mouse)	Trabecular loss of ~35%	Similar to photons	Hamilton et al. (2006; mouse)

	ate LET; RT, space				
Carbon ions	High LET; hadron therapy, space	2 Gy (mouse); >15 Gy (rat)	Trabecular loss of ~39% (mouse); age- and dose-dependent discrepancies	Clustered DNA damage; altered RANKL/OPG expression	Hamilton et al. (2006); Sawajiri & Mizoe (2003)
^{56}Fe (HZE)	Very high LET; space	1–4 Gy	Reduced BV/TV and connectivity in shielded bone at 9 months	Possible systemic inflammation; body-mass and growth effects	Willey (2008; rat)
Neutrons, α-emitters, β-emitters	High LET (neutrons, α); low LET (β)	Variable	Limited BMD data; necrosis and malignancy better documented	Local dose to endosteum and marrow	

References

Abe, H., Nakamura, M., Takahashi, S., Maruoka, S., Ogawa, Y., & Sakamoto, K. (1992). Radiation-induced insufficiency fractures of the pelvis: Evaluation with 99mTc-methylene diphosphonate scintigraphy. *American Journal of Roentgenology*, *158*(3), 599–602. https://doi.org/10.2214/ajr.158.3.1739002

Bai, X. C., Lu, D., Bai, J., Zheng, H., Ke, Z. Y., Li, X. M., & Luo, S. Q. (2004). Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF-κB. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *314*(1), 197–207. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.12.073

Baxter, N. N., Habermann, E. B., Tepper, J. E., Durham, S. B., & Virnig, B. A. (2005). Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA*, *294*(20), 2587–2593. https://doi.org/10.1001/jama.294.20.2587

Bentzen, S. M. (2006). Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: Radiobiology meets molecular pathology. *Nature Reviews Cancer*, *6*, 702–713. https://doi.org/10.1038/nrc1950

Bolek, T. W., Marcus, R. B. Jr., Mendenhall, N. P., Scarborough, M. T., & Graham-Pole, J. (1996). Local control and functional results after twice-daily radiotherapy for Ewing's sarcoma of the extremities. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *35*(4), 687–692. https://doi.org/10.1016/0360-3016(96)00145-9

Eifel, P. J., Donaldson, S. S., & Thomas, P. R. (1995). Response of growing bone to irradiation: A proposed late effects scoring system. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *31*(5), 1301–1307. https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00420-P

Emerzian, S. R., Wu, T., Vaidya, R., Tang, S. Y., Abergel, R. J., & Keaveny, T. M. (2023). Relative effects of radiation-induced changes in bone mass, structure, and tissue material on vertebral strength in a rat model. *Journal of Bone and Mineral Research, 38*(7), 1032–1042. https://doi.org/10.1002/jbmr.4828

Gal, T. J., Munoz-Antonia, T., Muro-Cacho, C. A., & Klotch, D. W. (2000). Radiation effects on osteoblasts in vitro: A potential role in osteoradionecrosis. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *126*(9), 1124–1128. https://doi.org/10.1001/archotol.126.9.1124

Gleeson, H. K., Stoeter, R., Ogilvy-Stuart, A. L., Gattamaneni, H. R., Brennan, B. M., & Shalet, S. M. (2003). Improvements in final height over 25 years in growth hormone (GH)-deficient childhood survivors of brain tumors receiving GH replacement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *88*(8), 3682–3689. https://doi.org/10.1210/jc.2003-030366

Grigsby, P. W., Roberts, H. L., & Perez, C. A. (1995). Femoral neck fracture following groin irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 32*(1), 63–67. https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00546-B

Ha, H., Kwak, H. B., Lee, S. W., Jin, H. M., Kim, H. M., Kim, H. H., & Lee, Z. H. (2004). Reactive oxygen species mediate RANK signaling in osteoclasts. *Experimental Cell Research*, *301*(1), 119–127. https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2004.07.035

Hall, E. J. (2000). *Radiobiology for the radiologist (5th ed.). Lippincott Williams & Wilkins*.

Halton, J. M., Atkinson, S. A., Fraher, L., Webber, C., Gill, G. J., Dawson, S., & Barr, R. D. (1996). Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic

leukemia. *Journal of Bone and Mineral Research*, *11*(11), 1774–1783. https://doi.org/10.1002/jbmr.5650111122

Hamilton, S. A., Pecaut, M. J., Gridley, D. S., Travis, N. D., Bandstra, E. R., Willey, J. S., Nelson, G. A., & Bateman, T. A. (2006). A murine model for bone loss from therapeutic and space-relevant sources of radiation. *Journal of Applied Physiology*, *101*(3), 789–793. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01078.2005

Kim, H. J., Chang, E. J., Kim, H. M., Lee, S. B., Kim, H. D., Su Kim, G., & Kim, H. H. (2006). Antioxidant alpha-lipoic acid inhibits osteoclast differentiation by reducing nuclear factor-κB DNA binding and prevents in vivo bone resorption induced by receptor activator of nuclear factor-κB ligand and tumor necrosis factor-α. *Free Radical Biology and Medicine*, *40*(8), 1483–1493. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.12.020

Konski, A., & Sowers, M. (1996). Pelvic fractures following irradiation for endometrial carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *35*(2), 361–367. https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)02139-6

Lean, J. M., Jagger, C. J., Kirstein, B., Fuller, K., & Chambers, T. J. (2005). Hydrogen peroxide is essential for estrogen-deficiency bone loss and osteoclast formation. *Endocrinology*, *146*(2), 728–735. https://doi.org/10.1210/en.2004-1021

Little, J. B., Azzam, E. I., de Toledo, S. M., & Nagasawa, H. (2002). Bystander effects: Intercellular transmission of radiation damage signals. *Radiation Protection Dosimetry*, *99*(1–4), 159–162. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a006751

Mitchell, M. J., & Logan, P. M. (1998). Radiation-induced changes in bone. *RadioGraphics*, *18*(5), 1125–1136. https://doi.org/10.1148/radiographics.18.5.9747611

Nishiyama, K., Kozuka, T., Higashihara, T., Kitatani, K., & Inaba, F. (1992). Radiation osteoporosis: An assessment using single energy quantitative computed tomography. *European Radiology*, *2*, 322–325. https://doi.org/10.1007/BF00175435

Nyaruba, M. M., Yamamoto, I., Kimura, H., & Morita, R. (1998). Bone fragility induced by X-ray irradiation in relation to cortical bone-mineral content. *Acta Radiologica*, *39*(1), 43–46. https://doi.org/10.1080/02841859809172147

Overgaard, M. (1988). Spontaneous radiation-induced rib fractures in breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation: A clinical radiobiological analysis of the influence of fraction size and dose-response relationships on late bone damage. *Acta Oncologica*, *27*(2), 117–122. https://doi.org/10.3109/02841868809090331

Pitkänen, M. A., & Hopewell, J. W. (1983). Functional changes in the vascularity of the irradiated rat femur: Implications for late effects. *Acta Radiologica: Oncology*, *22*(3), 253–256. https://doi.org/10.3109/02841868309134038

Robbins, M. E., & Zhao, W. (2004). Chronic oxidative stress and radiation-induced late normal tissue injury: A review. *International Journal of Radiation Biology*, *80*(4), 251–259. https://doi.org/10.1080/09553000410001692726

Rohrer, M. D., Kim, Y., & Fayos, J. V. (1979). The effect of cobalt-60 irradiation on monkey mandibles. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, *48*(5), 424–440. https://doi.org/10.1016/0030-4220(79)90074-4

Sawajiri, M., & Mizoe, J. (2003). Changes in bone volume after irradiation with carbon ions. *Radiation and Environmental Biophysics*, *42*(2), 101–106. https://doi.org/10.1007/s00411-003-0191-x

Sawajiri, M., Mizoe, J., & Tanimoto, K. (2003). Changes in osteoclasts after irradiation with carbon ion particles. *Radiation and Environmental Biophysics*, *42*(3), 219–223. https://doi.org/10.1007/s00411-003-0204-9

Schulte, C. M., & Beelen, D. W. (2004). Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: A long-term follow-up. *Blood*, *103*(10), 3635–3643. https://doi.org/10.1182/blood-2003-09-3081

Sugimoto, M., Takahashi, S., Toguchida, J., Kotoura, Y., Shibamoto, Y., & Yamamuro, T. (1991). Changes in bone after high-dose irradiation: Biomechanics and histomorphology. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, *73*(3), 492–497. https://doi.org/10.1302/0301-620X.73B3.1670456ze, W. M., Shelley, M. D., Held, I., Wilt, T. J., & Mason, M. D. (2003). Palliation of metastatic bone pain: Single fraction versus multifraction radiotherapy—A systematic review of randomised trials. *Clinical Oncology*, *15*(6), 345–352. https://doi.org/10.1016/S0936-6555(03)00113-4

Szymczyk, K. H., Shapiro, I. M., & Adams, C. S. (2004). Ionizing radiation sensitizes bone cells to apoptosis. *Bone*, *34*(1), 148–156. https://doi.org/10.1016/j.bone.2003.09.003

Willey, J. S. (2008). *Radiation-induced osteoporosis: Bone quantity, architecture, and increased resorption following exposure to ionizing radiation [Doctoral dissertation, Clemson University]*. *Clemson University*.

Xu, W., Janss, A., Packer, R. J., Phillips, P., Goldwein, J., & Moshang, T. Jr. (2004). Endocrine outcome in children with medulloblastoma treated with 18 Gy of craniospinal radiation therapy. *Neuro-Oncology*, *6*(2), 113–118. https://doi.org/10.1215/S1152851703000462

BÖLÜM 5

AKCİĞER KANSERİNDE RADYOGENOMİK YAKLAŞIMLAR

ELİF SOYA[1]
ÖZKAN DOĞANAY[2]

Giriş

Akciğer kanserinde radyoterapinin tedavi içindeki yeri; hastalığın evresine, rezektabilite durumuna, hastanın performansına ve eşlik eden hastalıklarına göre değişmektedir. Özellikle tıbbi nedenlerle cerrahi uygulanamayan erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) stereotaktik beden radyoterapisi önemli bir lokal tedavi seçeneğidir. Rezeke edilemeyen lokal ileri evre KHDAK'de ise uygun performans durumuna sahip hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapi standart tedavi yaklaşımının temel bileşenlerinden birini oluşturmaktadır (Videtic et al., 2017; Simone et al., 2023).

Radyoterapi tekniklerindeki gelişmeler, hedef hacme daha yüksek doğrulukla doz verilmesini sağlamakla birlikte, çevredeki

[1]Öğr. Gör. Dr., Ege Üniversitesi, Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı. 0000-0002-7956-1315
[2]Doç. Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı. 0000-0002-5945-2090

normal akciğer parankiminin ışınlamadan bütünüyle korunması her zaman mümkün değildir. Özellikle düşük ve orta doz alan geniş akciğer hacimleri, tedaviye bağlı pulmoner toksisite açısından önem taşımaktadır (Marks et al., 2010). Radyasyon kaynaklı akciğer hasarı, erken dönemde radyasyon pnömonisiyle, ilerleyen dönemde ise fibrotik yeniden yapılanmayla seyreden dinamik bir süreçtir. Hasarın ortaya çıkışı ve klinik şiddeti yalnızca toplam radyasyon dozuyla açıklanamamakta; başlangıçtaki parankim yapısı, ışınlanan akciğer hacmi, uygulanan tedavi tekniği, eş zamanlı sistemik tedaviler ve hastaya özgü biyolojik duyarlılık da bu sürece katkıda bulunmaktadır (Arroyo-Hernández et al., 2021; Wang et al., 2025).

Radyasyon pnömonisinin klinik önemi, yalnızca ağır olgularda hipoksemiye, oksijen gereksinimine ve solunum yetmezliğine yol açabilmesinden kaynaklanmamaktadır. Kuru öksürük, eforla artan dispne, göğüste rahatsızlık ve düşük dereceli ateş gibi başlangıç bulguları radyasyon pnömonisine özgü değildir ve enfeksiyöz pnömoniler, immün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömoni, tümör progresyonu, pulmoner ödem ve kalp yetersizliği gibi farklı klinik durumlarda da görülebilmektedir (Arroyo-Hernández et al., 2021; Hindocha et al., 2024; Wang et al., 2025). Klinik ve radyolojik bulgular arasındaki bu örtüşme nedeniyle tanı yalnızca tek bir bilgisayarlı tomografi (BT) bulgusuna dayandırılmamalıdır. Semptomların radyoterapiyle zamansal ilişkisi, ışınlanan hacim, üç boyutlu doz dağılımı, seri görüntülerdeki değişim, mikrobiyolojik incelemeler ve laboratuvar sonuçları birlikte değerlendirilmelidir (Arroyo-Hernández et al., 2021; Hindocha et al., 2024).

Geleneksel radyasyon pnömonisi risk değerlendirmesi çoğunlukla ortalama akciğer dozu ile V5, V10, V20 ve V30 gibi belirli doz eşiklerinin üzerinde kalan akciğer hacimlerine dayanmaktadır. Bu göstergeler klinik planlamanın önemli bileşenleri olmakla birlikte doz-hacim histogramları, radyasyon dozunun

akciğer içerisindeki üç boyutlu yerleşimini ve bölgesel parankim özelliklerini tam olarak yansıtmamaktadır (Marks et al., 2010; Jiang et al., 2021). Benzer doz-hacim değerlerine sahip hastalarda farklı toksisite sonuçlarının ortaya çıkabilmesi, yalnızca toplam doz ve ışınlanan hacme dayanan modellerin bireysel riski açıklamakta yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir (Zhang et al., 2023; Reuter et al., 2026). Bu sınırlılık, klasik klinik ve dozimetrik değişkenlerin görüntüleme fenotipleri, genomik özellikler, transkriptomik yanıtlar ve dolaşımdaki biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesine yönelik ilgiyi artırmıştır (Zhang et al., 2023; Reuter et al., 2026).

Radyomik, tıbbi görüntülerdeki yoğunluk dağılımı, biçim ve doku düzeni gibi özelliklerin matematiksel yöntemlerle ölçülebilir verilere dönüştürülmesini sağlayan nicel bir görüntüleme yaklaşımıdır. Bu yöntem, geleneksel görsel değerlendirmeyle doğrudan ayırt edilemeyen görüntüleme örüntülerinin tanımlanmasına olanak vermektedir (van Timmeren et al., 2020). Benzer özellik çıkarım yöntemlerinin üç boyutlu radyasyon doz haritalarına uygulanması doziomik olarak tanımlanmakta ve dozun yalnızca miktarının değil, akciğer içerisindeki uzamsal dağılımının da incelenmesini sağlamaktadır (Jiang et al., 2021; Zhang et al., 2023). Radyogenomik ise bu bölüm kapsamında görüntüleme fenotipleri ile genomik veya transkriptomik özellikler arasındaki ilişkilerin araştırılmasını ifade etmektedir (Segal et al., 2007; Zhou et al., 2018). Birbirinin yerine kullanılamayan bu veri katmanlarının klinik ve dozimetrik değişkenlerle bütünleştirilmesi, radyasyon pnömonisi riskinin hasta düzeyinde daha kapsamlı biçimde değerlendirilmesine katkı sağlayabilir (Zhang et al., 2023; Reuter et al., 2026).

Bu bölümde öncelikle radyasyon pnömonisinin klinik özellikleri ile hücresel ve moleküler temelleri ele alınacaktır. Ardından BT fenotipleri ve ayırıcı tanı yaklaşımları incelenecek; radyomik, doziomik, genomik ve transkriptomik verilerin radyasyon

pnömonisinin erken öngörülmesindeki yeri değerlendirilecektir. Literatürde küçük ve çoğunlukla tek merkezli kohortlarda yüksek öngörü performansları bildirilmiş olmakla birlikte, bağımsız ve prospektif dış doğrulama çalışmalarında aynı başarının her zaman korunmadığı görülmektedir (Jiang et al., 2021; Zhang et al., 2023; Reuter et al., 2026). Bu nedenle yöntemlerin yalnızca bildirilen ayırt edicilik değerleri değil; tekrarlanabilirlikleri, kalibrasyonları, farklı merkezlere taşınabilirlikleri ve klinik karar süreçlerine sağlayabilecekleri gerçek katkı da tartışılacaktır.

Radyasyon Kaynaklı Akciğer Hasarının Klinik Spektrumu

Radyasyon kaynaklı akciğer hasarı, birbirinden kesin sınırlarla ayrılan iki bağımsız dönemden çok, erken inflamatuvar yanıttan geç fibrotik yeniden yapılanmaya uzanan ve aşamaları zaman içinde örtüşebilen bir klinik-biyolojik spektrum olarak değerlendirilmelidir (Hanania et al., 2019; Arroyo-Hernández et al., 2021; Wang et al., 2025). İyonizan radyasyonun etkisiyle oluşan reaktif oksijen türleri, doğrudan ve dolaylı DNA hasarı ile epitel ve endotel hücrelerindeki stres yanıtı, doku hasarının erken moleküler bileşenlerini oluşturmaktadır (Arroyo-Hernández et al., 2021; Wang et al., 2025).

İzleyen haftalar ve aylarda alveoler-kapiller bariyer bütünlüğünün bozulması, kapiller geçirgenliğin artması, inflamatuvar hücrelerin akciğer dokusuna göçü ve proinflamatuvar sitokinlerin salınması belirginleşebilmektedir. Klinik ve radyolojik olarak tanımlanabilen radyasyon pnömonisi genellikle bu dönemde ortaya çıkmaktadır (Hanania et al., 2019; Arroyo-Hernández et al., 2021). Bununla birlikte, radyasyon pnömonisinin başlangıç zamanı kullanılan fraksiyonasyon şeması, ışınlanan akciğer hacmi, eş zamanlı sistemik tedaviler ve hastaya ait biyolojik özelliklere göre değişebilmektedir (Hanania et al., 2019; Wang et al., 2025).

İnflamatuvar yanıtın ve doku onarım sürecinin yeterli biçimde sonlanmaması durumunda fibroblast aktivasyonu, miyofibroblast farklılaşması ve ekstrasellüler matriks birikimi ön plana çıkmaktadır. Bu süreç parankimal distorsiyon, akciğer hacminde azalma, septal kalınlaşma ve traksiyon bronşektazilerinin eşlik edebildiği geç dönem fibrotik yeniden yapılanmayla sonuçlanabilmektedir (Arroyo-Hernández et al., 2021; Wang et al., 2025). Erken inflamatuvar ve geç fibrotik değişiklikler arasında biyolojik devamlılık bulunmakla birlikte, klinik olarak belirgin radyasyon pnömonisi gelişmeyen bazı hastalarda da geç radyolojik fibrozis görülebilmektedir; bu nedenle iki dönem arasında zorunlu ve doğrusal bir ilerleme bulunduğu varsayılmamalıdır (Hanania et al., 2019; Arroyo-Hernández et al., 2021).

Kuru öksürük, dispne, efor kapasitesinde azalma, göğüste rahatsızlık hissi ve hafif ateş semptomatik radyasyon pnömonisinde sık karşılaşılan yakınmalardır. Bununla birlikte bu bulguların hiçbiri radyasyon pnömonisine özgü değildir ve benzer yakınmalar enfeksiyonlarda, immün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömonitte, kardiyak hastalıklarda ve tümör progresyonunda da görülebilmektedir (Hanania et al., 2019; Hindocha et al., 2024).

Klinik belirtilerin şiddeti ile görüntüleme bulgularının yaygınlığı her zaman paralel seyretmemektedir. Belirgin bilgisayarlı tomografi değişiklikleri bulunan bazı hastalar asemptomatik kalabilirken, solunumsal yakınmaları belirgin olan hastalarda radyolojik değişiklikler başlangıçta sınırlı olabilir (Hanania et al., 2019; Arroyo-Hernández et al., 2021). Bu nedenle yalnız görüntüleme bulgularına dayanılarak klinik şiddet derecelendirmesi yapılması uygun değildir.

Solunum fonksiyon testleri, hastanın tedavi öncesindeki pulmoner rezervinin belirlenmesi ve tedavi sonrasındaki fonksiyonel değişimin izlenmesi bakımından yararlıdır. Özellikle akciğerin karbonmonoksit difüzyon kapasitesindeki (DLCO) azalma, gaz

değişim yüzeyindeki etkilenmeyi yansıtabilir. Bununla birlikte solunum fonksiyon testlerindeki değişiklikler radyasyon pnömonisine özgü olmadığından, bu ölçümler tek başına tanı koydurucu kabul edilmemelidir (Arroyo-Hernández et al., 2021).

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), pnömoniti klinik şiddetine göre derece 1 ile derece 5 arasında sınıflandırmaktadır. CTCAE v6.0'da derece 1 asemptomatik ve yalnız gözlem gerektiren durumu, derece 2 tıbbi girişim gerektiren semptomatik hastalığı, derece 3 oksijen tedavisi gerektiren şiddetli belirtileri, derece 4 yaşamı tehdit eden solunum bozukluğunu ve derece 5 advers olaya bağlı ölümü tanımlamaktadır (National Cancer Institute [NCI], 2025).

Radyasyon pnömonisi öngörü çalışmalarında sonlanım noktası sıklıkla CTCAE derece 2 ve üzerindeki semptomatik olaylar olarak tanımlanmaktadır (Zhang et al., 2023; Reuter et al., 2026). Bununla birlikte çalışmalar karşılaştırılırken kullanılan CTCAE sürümünün, değerlendirme zamanının, izlem süresinin, pnömoninin radyoterapiyle ilişkilendirilme yönteminin ve sonlanım eşiğinin açıkça belirtilmesi gerekmektedir. Yalnız radyolojik değişiklik bulunan derece 1 olguların tedavi gerektiren derece 2 ve üzerindeki olaylarla aynı grupta değerlendirilmesi, bildirilen olay sıklığını ve geliştirilen öngörü modelinin performans ölçütlerini etkileyebilmektedir (NCI, 2025; Zhang et al., 2023; Reuter et al., 2026).

Tablo 1. CTCAE v6.0'a göre pnömoni şiddeti

Derece	Tanım	Pratik karşılık
1	Asemptomatik; yalnız klinik veya tanısal gözlem; girişim gerekmez.	Radyolojik değişiklik olabilir, semptom yoktur.
2	Semptomatik; tıbbi girişim gerekir; araçsal günlük yaşam aktiviteleri sınırlanır.	Klinik çalışmalarda çoğunlukla 'semptomatik pnömoni' eşiğidir.
3	Şiddetli semptomlar; oksijen gerekir; öz bakım aktiviteleri sınırlanır.	Hastaneye yatış ve yakın izlem gündeme gelir.

Derece	Tanım	Pratik karşılık
4	Yaşamı tehdit eden solunum bozukluğu; acil girişim gerekir.	Yoğun bakım ve ventilatuvar destek gerekebilir.
5	Advers olaya bağlı ölüm.	Ölümcül toksisite.

Kaynak: National Cancer Institute, CTCAE v6.0 (2025).

Radyoterapi sonrasında saptanan bir bilgisayarlı tomografi bulgusu, tedavinin zamanı ve teknik özellikleri bilinmeden güvenilir biçimde yorumlanamaz. Radyoterapinin başlangıç ve bitiş tarihleri, kullanılan fraksiyonasyon şeması, ışınlanan akciğer hacmi, doz dağılımı, değişikliklerin yüksek doz bölgesiyle anatomik ilişkisi, eş zamanlı veya ardışık sistemik tedaviler ve önceki görüntülerdeki değişim birlikte değerlendirilmelidir (Hanania et al., 2019; Arroyo-Hernández et al., 2021).

Radyasyon pnömonisi özgül bir klinik bulguya veya tek başına tanı koydurabilecek bir görüntüleme özelliğine sahip olmadığından, tanı çoğunlukla uyumlu tedavi öyküsü ve görüntüleme bulguları eşliğinde diğer olasılıkların dışlanmasına dayanmaktadır (Hanania et al., 2019; Arroyo-Hernández et al., 2021). Semptomatik bir hastada viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, immün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömonit, pulmoner emboli, pulmoner ödem, tümör progresyonu ve kronik akciğer hastalığı alevlenmesi sistematik biçimde araştırılmalıdır (Hanania et al., 2019; Hindocha et al., 2024). Özellikle radyoterapi ile immünoterapinin birlikte veya ardışık kullanıldığı hastalarda klinik ve radyolojik örüntülerin önemli ölçüde örtüşebilmesi, nedensel sınıflandırmayı güçleştirmektedir (Hindocha et al., 2024).

Tanısal değerlendirme; semptomların radyoterapiyle zamansal ilişkisi, radyasyon alanı ile görüntüleme bulgularının dağılımı, oksijen satürasyonu, laboratuvar incelemeleri, mikrobiyolojik testler ve gerektiğinde pulmoner vasküler görüntüleme sonuçları birlikte ele alınarak gerçekleştirilmelidir (Hanania et al., 2019; Arroyo-Hernández et al., 2021).

Klinik ve Dozimetrik Risk Belirleyicileri

Radyasyon pnömonisiyle en sık ilişkilendirilen dozimetrik göstergeler ortalama akciğer dozu ile V5, V10, V20 ve V30 değerleridir. Konvansiyonel fraksiyonlama uygulanan hastalarda V20'nin %35'in, ortalama akciğer dozunun ise 23 Gy'nin altında tutulması makul planlama hedefleri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte bu değerler kesin güvenlik sınırları değildir ve pnömoni riskini tamamen ortadan kaldırmaz. Ayrıca aynı doz–hacim histogramından elde edilen bu ölçütler birbiriyle yüksek düzeyde ilişkili olduğundan, tek bir göstergenin bağımsız etkisini belirlemek her zaman kolay değildir (Marks et al., 2010; De Ruysscher et al., 2025).

Dozimetrik göstergelerin klinik anlamı tedavi tekniğine ve fraksiyonasyona göre değişmektedir. SBRT'de sınırlı bir akciğer hacmi birkaç fraksiyonda yüksek doz alırken, lokal ileri hastalıkta daha geniş parankim alanları düşük ve orta dozlara maruz kalmaktadır. Bu nedenle aynı V20 veya ortalama akciğer dozu değerinin SBRT ile konvansiyonel radyoterapide eşdeğer biyolojik etki oluşturduğu varsayılamaz (Moiseenko et al., 2020; Saha et al., 2021). Hesaplamada kullanılan normal akciğer tanımı da önemlidir. Güncel ESTRO kılavuzu, iki akciğerin toplam hacminden brüt tümör hacminin çıkarılmasını önermektedir. GTV, CTV veya PTV'nin çıkarıldığı farklı tanımlar hesaplanan V20 ve ortalama akciğer dozu değerlerini, bazı çalışmalarda ise model performansını değiştirebildiğinden kullanılan yöntem açıkça belirtilmelidir (Wang et al., 2013; Gadsby et al., 2025; De Ruysscher et al., 2025).

Tedavi öncesinde interstisyel akciğer hastalığı veya interstisyel akciğer değişikliği bulunması, radyasyon pnömonisi için en güçlü klinik risk belirleyicilerinden biridir (Jiang et al., 2025). İleri yaş, orta veya alt lob yerleşimi, büyük tümör ya da hedef hacmi, eşlik eden hastalıklar ve eş zamanlı kemoterapi de bazı çalışmalarda artmış riskle ilişkilendirilmiştir. Özellikle karboplatin-paklitaksel ile

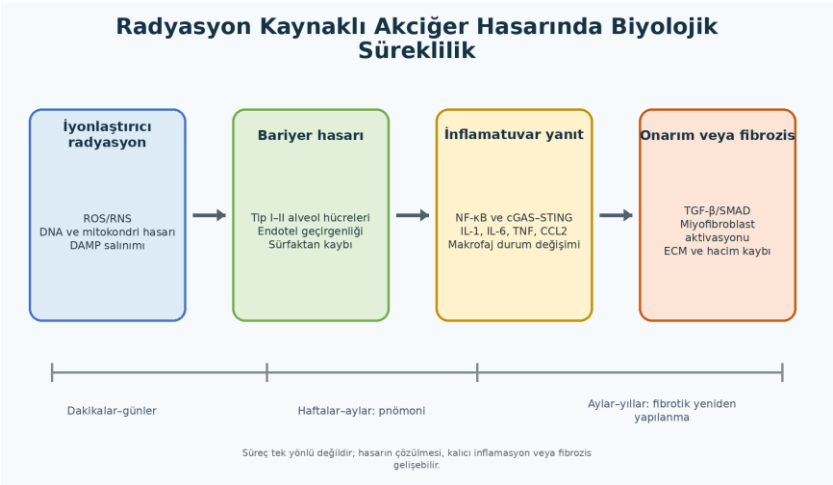
eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanan hastalarda semptomatik pnömoni riskinin yükseldiği bildirilmiştir (Vogelius & Bentzen, 2012; Palma et al., 2013). Buna karşılık solunum fonksiyonları, sigara kullanımı, KOAH ve cinsiyet için bildirilen sonuçlar kohortlar arasında değişmektedir. Bu farklılıklar hasta gruplarının heterojenliği, az sayıdaki toksisite olayı, değişen sonlanım tanımları ve karıştırıcı değişkenlerin yeterince denetlenmemesiyle ilişkili olabilmektedir (De Ruysscher et al., 2025).

Hücresel ve Moleküler Patoloji

İyonlaştırıcı radyasyon, suyun radyoliziyle reaktif oksijen ve azot türlerinin oluşmasına yol açar. Gelişen oksidatif stres; DNA zincir kırıkları, lipid peroksidasyonu, protein hasarı ve mitokondri işlev bozukluğuyla sonuçlanabilir. Tip I alveol epitel hücrelerinin kaybı gaz değişim yüzeyini zedelerken, tip II hücrelerin hasarı sürfaktan üretimini ve epitel yenilenmesini aksatır. Endotel hasarı ise damar geçirgenliğini artırarak interstisyel ödemi ve inflamatuvar hücrelerin dokuya geçişini kolaylaştırır (Giuranno et al., 2019; Yan et al., 2022; Wang et al., 2025).

Hasarlı hücrelerden açığa çıkan tehlike sinyalleri, HMGB1/NF-κB ve cGAS–STING gibi doğuştan bağışıklık yollarını devreye sokabilmektedir. (Wang et al., 2015; Zhang et al., 2023). IL-1β, IL-6, TNF-α, CCL2 ve TGF-β'nin eşlik ettiği bu yanıt; nötrofil ve monosit göçünü, makrofaj aktivasyonunu ve ilerleyen dönemde fibrotik yeniden yapılanmayı yönlendirmektedir (Yan et al., 2022; Wang et al., 2025). Bu nedenle radyasyon pnömonisi, yalnızca ışınlanan hücrelerin kaybıyla değil, epitel, endotel, bağışıklık hücreleri ve stromanın karşılıklı etkileşimiyle gelişen bir doku yanıtı olarak ele alınmalıdır (Giuranno et al., 2019; Wang et al., 2025).

Şekil 1. Radyasyon kaynaklı akciğer hasarında hücresel ve moleküler süreklilik



Kaynak: Arroyo-Hernández et al. (2021), Yang et al. (2022), Thakur et al. (2021) ve Wang et al. (2025) temel alınarak yazarlar tarafından oluşturulmuştur.

Tek hücreli transkriptomik bulgular

Yang ve arkadaşları, farelerde tek doz 20 Gy akciğer ışınlamasından sekiz hafta sonra akciğer dokusu ve periferik kan mononükleer hücrelerinden elde edilen 43.062 hücreyi incelemiş ve 15 ana hücre tipi tanımlamıştır. Radyasyon pnömonisi grubunda tip II alveol hücreleri ile bronkoalveoler kök hücreler azalırken, miyeloid hücrelerin ve özellikle makrofajların oranı artmıştır. Yüksek Fabp4 ifadesi gösteren normal alveoler makrofajlar büyük ölçüde kaybolmuş; düşük Fabp4 ve yüksek Spp1 ifadesi taşıyan alt gruplar belirginleşmiştir (Yang et al., 2022). Tip II alveol hücrelerinde oksidatif stres, mitokondriyal depolarizasyon ve cGAS–STING sinyali; fibroblastlarda ise ekstrasellüler matriks, fokal adezyon ve Wnt yolakları öne çıkmıştır (Yang et al., 2022).

Tek hücreli yaklaşım, toplu (bulk) RNA dizilemede doku ortalaması içinde kaybolabilen hücreye özgü yanıtları görünür kılmaktadır. Işınlamadan sonraki ilk günü inceleyen çalışmada bağışıklık hücrelerinin stromal hücrelerden daha duyarlı olduğu; ikinci haftada miyeloid ve endotel hücrelerinde inflamatuvar programların belirginleştiği bildirilmiştir (Ma et al., 2022; Shi et al., 2024). Daha uzun izlemli başka bir çalışmada ise radyasyon ve immünoterapi kaynaklı hasarda senesans benzeri fibroblast, makrofaj ve alveol epitel hücrelerinin biriktiği gösterilmiştir (Wu et al., 2023). Bununla birlikte, bu çalışmalar çoğunlukla tek ve yüksek doz kullanılan hayvan modellerine dayanmaktadır.

İnflamasyondan fibrozise geçiş

İnflamatuvar yanıtın yeterince sonlanmaması; makrofaj fenotipindeki değişim, TGF-β/SMAD sinyali, miyofibroblast farklılaşması ve ekstrasellüler matriks birikimi üzerinden kalıcı doku yeniden yapılanmasına zemin hazırlar. Tek doz 10 Gy tüm toraks ışınlaması uygulanan rhesus makaklarında erken ölüm; artmış solunum sayısı, yüksek BT yoğunluğu ve makrofajdan zengin ağır pnömoniyle ilişkili bulunmuştur. Geç dönemde M2-benzeri makrofajlar ve TGF-β sinyali artarken epitelde CDKN1A/p21, stromada ise α-SMA belirginleşmiştir. RNA dizilemede SERPINA3, ATP12A, GJB2, CLDN10, TOX3 ve LPA öne çıkmış; bronkoalveoler lavaj sıvısı ve plazmada SERPINA3, TGF-β1, CCL2 ve CCL11 protein düzeylerinde artış saptanmıştır (Thakur et al., 2021).

Zamana bağlı değişim diğer transkriptomik çalışmalarda da görülmektedir. 12 Gy total veya parsiyel beden ışınlaması uygulanan insan dışı primatlarda p53, GADD45 ve PI3K/AKT ile ilişkili yanıtlar her iki ışınlama biçiminde de etkilenmiş; ışınlanan beden hacmi ve örnekleme günü ortaya çıkan gen ifadesi örüntüsü bu yanıtları değiştirmiştir. Ancak örneklerin 4. ve 7. günlerde alındığı

bu çalışma, lokal ve fraksiyone toraks radyoterapisinden çok akut radyasyon sendromunu modellemektedir (Vellichirammal et al., 2022). Sıçanların sağ akciğerine 18 Gy uygulanarak yapılan başka bir çalışmada ise 4, 8 ve 16. haftalarda sırasıyla 491, 1.291 ve 795 mRNA ile 606, 1.715 ve 1.043 uzun kodlamayan RNA'nın farklı düzeyde ifade edildiği bildirilmiştir. Hücre döngüsü, Fc reseptör sinyali, hücresel stres ve hücre göçüyle ilişkili süreçlerin ağırlığı da zaman içinde değişmiştir (Zhang et al., 2019). Bu sonuçlar, tek bir örnekleme zamanında belirlenen biyobelirtecin hastalığın bütün evrelerini temsil etmeyebileceğini göstermektedir.

Preklinik çalışmalar olası müdahale alanlarına da işaret etmektedir. Simvastatin, farelerde damar geçirgenliğini, lökosit infiltrasyonunu ve histolojik hasarı azaltırken radyasyona bağlı gen ifadesi bozukluklarını kısmen düzeltmiştir (Mathew et al., 2011). Bununla birlikte deneysel dozlar, uygulama zamanları ve ilaç maruziyeti klinik koşullardan farklıdır. Bu nedenle statinler, TGF-β hedefleri, antioksidanlar veya antifibrotik ajanlarla elde edilen hayvan sonuçları, prospektif insan verileri bulunmadan koruyucu tedavi önerisi olarak yorumlanmamalıdır.

Bilgisayarlı Tomografi Fenotipleri

Buzlu cam opasitesinde akciğer atenüasyonu artmasına karşın bronş ve damar sınırları seçilebilir; konsolidasyonda ise bu yapıların sınırları büyük ölçüde ayırt edilemez hâle gelmektedir. Standart terminoloji, radyolojik değerlendirme ile nicel görüntü analizinde aynı bulgunun tanımlanabilmesi açısından önemlidir (Bankier et al., 2024). Buzlu cam opasitesi tek başına bir tanı değildir; kısmi alveoler dolum, interstisyel kalınlaşma, kısmi alveoler kollaps veya artmış kapiller kan hacmi benzer görünüm oluşturabilmektedir. Bu nedenle adenokarsinom spektrumuyla ilişkili nodüler bir lezyon, tedavi sonrasında gelişen yaygın

opasitelerden klinik bağlamı ve dağılımı dikkate alınarak ayrım sağlanmaktadır (Pedersen et al., 2016; Bankier et al., 2024).

Radyasyon hasarının erken döneminde buzlu cam opasiteleri, yamalı konsolidasyon ve hava bronkogramları görülebilmektedir. Bulgular genellikle anatomik lob sınırlarından çok ışınlanan alanın biçimini izler. Geç dönemde ise çizgisel opasiteler, hacim kaybı, traksiyon bronşektazisi ve fibrotik konsolidasyon belirginleşmektedir (Arroyo-Hernández et al., 2021; Rahi et al., 2021). Bununla birlikte radyasyonla ilişkili organize pnömoni, ışın alanı dışında gelişen ve zaman içinde yer değiştirebilen opasitelerle seyredebilmektedir (Rahi et al., 2021).

Mozaik atenüasyon, farklı yoğunluktaki akciğer alanlarının yamalı biçimde bir arada görülmesi anlamına gelmektedir. İnfiltratif parankim hastalıkları, küçük hava yolu obstrüksiyonu ve vasküler bozukluklar bu örüntüye yol açabilmektedir. Ekspirasyon görüntüleri hava hapsini, bölgesel damar kalibrasyonu ise perfüzyon farklılıklarını değerlendirmeye yardımcı olmaktadır (Ridge et al., 2011; Bankier et al., 2024). Tüm akciğerden radyomik özellik çıkarılırken bu fizyolojik heterojenliğin doku ölçümlerine yansıyabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Yenilikçi Görüntüleme ve Hiperpolarize Ksenon 129 MRG

Konvansiyonel BT akciğerin yapısal özelliklerini yüksek uzamsal çözünürlükle gösterirken spirometri akciğer işlevini bir bütün olarak değerlendirmektedir. Hiperpolarize ksenon-129 manyetik rezonans görüntüleme (HP-^{129}Xe MRG) ise iyonlaştırıcı radyasyon kullanmadan bölgesel ventilasyonun incelenmesine olanak vermektedir. Doğanay ve arkadaşları, GOLD evre I–IV arasındaki 12 KOAH hastasında hızlı spiral k-uzayı örneklemesine dayanan zaman serili bir yöntem kullanmıştır. Yaklaşık 20 saniyelik tek nefes tutma sırasında sekiz hacim görüntüsü elde edilmiş;

zamansal çözünürlük yaklaşık 2,5 saniye, uzamsal çözünürlük ise 2–3 mm olarak bildirilmiştir (Doganay et al., 2019).

HP-^{129}Xe MRG ile ölçülen göreli lobar ventilasyon, ventilasyon SPECT ile r = 0,644 ve perfüzyon SPECT ile r = 0,767 düzeyinde ilişki göstermiştir. Tüm akciğer HP-^{129}Xe ventilasyon ölçümünün FEV_1 ve FEV_1/FVC ile ilişkisi sırasıyla r = −0,886 ve r = −0,861 olup BT'den hesaplanan amfizem yüzdesine göre daha güçlü bulunmuştur. Bu sonuçlar, yapısal olarak benzer görünen akciğer alanlarının işlevsel açıdan farklı olabileceğini ve yöntemin BT'ye tamamlayıcı bölgesel bilgi sağlayabileceğini göstermektedir (Doganay et al., 2019). Bu çalışma KOAH hastalarında yapılmış olsa da HP-^{129}Xe MRG'nin akciğer kanserindeki kullanımı daha sonraki araştırmalarda doğrudan değerlendirilmiştir. 11 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasında ventilasyon ve eritrositlere gaz geçişi haritaları kullanılarak fonksiyonel koruyucu radyoterapi planları oluşturulmuştur (Rankine et al., 2021). Başka bir pilot çalışmada ise 10 hastada iyi ventile akciğer bölgelerinin V5, V10 ve V20 değerleri, hedef hacim kapsamı bozulmadan azaltılabilmiştir (Ding et al., 2022). Tedavi öncesi ve sonrası görüntüleme yapılan prospektif bir çalışmada da ventilasyon, alveoler membran tutulumu ve eritrositlere gaz geçişindeki değişikliklerin alınan radyasyon dozuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Rankine et al., 2024). Bununla birlikte mevcut çalışmalar küçük ve çoğunlukla tek merkezlidir. Özel polarizasyon sistemi ve radyo-frekans donanımı gereksinimi, nefes tutma süresi ve MRG haritalarının planlama BT'siyle eşleştirilmesindeki belirsizlikler yöntemin yaygın kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle HP-^{129}Xe MRG bugün için BT'nin yerini alan rutin bir inceleme değil; fonksiyonel koruyucu planlama, radyasyona bağlı bölgesel işlev kaybının izlenmesi ve doziomik-radyogenomik modellerin geliştirilmesi açısından araştırılmaya değer tamamlayıcı bir görüntüleme yöntemidir (Ding et al., 2022; Rankine et al., 2024).

Enfeksiyöz ve Tedaviye Bağlı Pnömonilerle Ayırıcı Tanı

COVID-19 pnömonisinde bilateral ve periferik buzlu cam opasiteleri ile konsolidasyonlar sık görülmekle birlikte bu bulgular hastalığa özgü değildir. Ai ve arkadaşlarının 1.014 olguyu kapsayan çalışmasında BT'nin RT-PCR pozitifliğine karşı duyarlılığı yüksek, özgüllüğü ise düşük bulunmuştur. Salgın döneminde ve hastalık prevalansının yüksek olduğu bir ortamda elde edilen bu sonuçların, tedavi sonrası akciğer değişiklikleri bulunan kanser hastalarına doğrudan aktarılması uygun değildir (Ai et al., 2020).

Soya ve arkadaşlarının 50 COVID-19 hastası ile 50 negatif kontrolü karşılaştırdığı çalışmada, −642,4 ile 143 HU arasındaki atenüasyon değerleri kullanılarak piksel düzeyinde pnömoni yükü hesaplanmıştır. Tüm akciğer pnömoni yüzdesi COVID-19 grubunda %8,1 ± 4,4, kontrol grubunda ise %1,4 ± 0,62 bulunmuştur. Piksel tabanlı yaklaşımın özellikle üst loblardaki değişiklikleri ticari yapay zekâ yazılımından yaklaşık dört kat daha duyarlı gösterdiği bildirilmiştir (Soya et al., 2022). Bununla birlikte çalışmada akciğer kanseri ve amfizem bulunan hastalar dışlanmıştır. Bu nedenle nicel opasite yükü hastalığın yaygınlığını gösterebilse de radyasyon doz dağılımı ve tedavi öyküsüyle birlikte değerlendirilmeden etiyolojiyi belirleyemez.

Radyoterapi öyküsü bulunan hastalarda doğrudan karşılaştırma yapan ilk çalışmalardan biri yalnızca dört ayrıntılı olguya dayanmıştır (Zeng et al., 2020). COVID-19 için geliştirilmiş bir algoritmanın radyasyon pnömonisi olgularına uygulandığı başka bir çalışmada özgüllük %2'de kalmış ve radyasyon pnömonilerinin çoğu COVID-19 açısından şüpheli olarak sınıflandırılmıştır (Giordano et al., 2021). Daha sonra 455 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada radyasyon pnömonisi ile COVID-19 ayrımı için AUC 0,92'ye ulaşırken immün ilişkili pnömonit ile COVID-19 ayrımında AUC 0,68'de kalmıştır (Hindocha et al., 2024). Bu nedenle ayırıcı tanı; BT bulgularının radyasyon doz dağılımıyla

uzamsal uyumu, semptomların ortaya çıkış zamanı, radyoterapi ve immünoterapi öyküsü, seri görüntüleme bulguları ile mikrobiyolojik ve laboratuvar verilerinin bütüncül değerlendirilmesine dayanmalıdır. Nicel görüntü analizi ve yapay zekâ tabanlı yöntemler bu sürece katkı sağlayabilmekle birlikte, tek başlarına kesin tanı aracı olarak kabul edilmemelidir.

Radyogenomik: Görüntüleme Fenotipinden Biyolojik Duyarlılığa

Radyogenomik, görüntüleme fenotipleri ile genomik veya transkriptomik özellikler arasındaki ilişkileri araştırır. Bu yaklaşımın erken örneklerinden birinde Segal ve arkadaşları, karaciğer kanserinde 28 görüntüleme özelliğinin gen ekspresyon profillerindeki değişimin yaklaşık %78'ini yansıtabildiğini bildirmiştir. Bu sonuç, görüntülemenin moleküler incelemenin yerini alabileceğini değil, bazı gen ekspresyon programlarının görüntüleme fenotipine yansıyabileceğini göstermektedir (Segal et al., 2007).

Akciğer kanserindeki çalışmaların önemli bir bölümü tümör biyolojisine odaklanmıştır. Zhou ve arkadaşları, 113 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasında BT özellikleri ile metagenler arasında çoklu test düzeltmesi sonrasında 32 anlamlı ilişki belirlemiştir. Buzlu cam bileşeni ve düzensiz tümör sınırları, epidermal büyüme faktörü yoluyla ilişkili bulunmuştur (Zhou et al., 2018). Wang ve arkadaşları da 89 hastada 187 radyomik özellik–metagen ilişkisi bildirmiştir (Wang et al., 2019). FDG PET/BT ve genomik verileri birlikte inceleyen Kirienko ve arkadaşlarının çalışması ise elde edilen ilişkilerin kullanılan istatistiksel yönteme ve seçilen klinik sonlanıma bağlı olarak değişebileceğini göstermiştir (Kirienko et al., 2021). Bu çalışmalar tümör fenotipini açıklamakla birlikte, normal akciğer dokusunun radyasyona duyarlılığını doğrudan göstermez.

Normal doku toksisitesine odaklanan Du ve arkadaşları, 118 hastada yaklaşık 700.000 tek nükleotid polimorfizmini inceleyerek 39 varyanttan oluşan bir Radyasyon Pnömonisi İndeksi geliştirmiştir. Model, derece 2 ve üzeri pnömoni için %92 duyarlılık ve %100 özgüllük göstermiştir. Bununla birlikte, sınırlı örneklemde çok sayıda değişken arasından seçim yapılması ve bağımsız dış doğrulamanın bulunmaması nedeniyle bu sonuçların aşırı uyum olasılığı gözetilerek değerlendirilmesi gerekmektedir (Du et al., 2020).

Li ve arkadaşlarının 100 hastayı içeren çok merkezli çalışmasında ise tedavi öncesi tüm akciğer BT radyomik skoru, tümör histolojisi ve XRCC1 rs25487 varyantı derece 2 ve üzeri radyasyon pnömonisinin bağımsız belirleyicileri olarak saptanmıştır. Bu üç bileşeni birleştiren modelin AUC değeri 0,827 olup tek başına klinik, radyomik veya genetik modellere göre daha yüksektir (Li et al., 2024). Bulgular radyogenomik yaklaşımın hasta düzeyinde risk değerlendirmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmekle birlikte, modelin farklı hasta gruplarında ve tedavi protokollerinde prospektif olarak doğrulanması gerekmektedir.

Transkriptomik ve Dolaşımdaki Biyobelirteçler

Bulk RNA dizilemede tümör dokusu, normal akciğer, periferik kan mononükleer hücreleri veya tam kan kullanılabilmektedir. Analiz süreci; RNA kalitesinin değerlendirilmesi, kütüphane hazırlığı, dizileme, kalite kontrolü, referans genoma hizalama, gen düzeyinde sayım, normalizasyon ve diferansiyel ekspresyon basamaklarını içermektedir (Kukurba & Montgomery, 2015; Conesa et al., 2016). Ekzon-ekzon birleşimlerini tanıyabilen STAR, RNA dizileme verilerinin hizalanmasında yaygın olarak kullanılan araçlardan biridir (Dobin et al., 2013). Diferansiyel genlerin GO ve KEGG analizleriyle yorumlanmasında arka plan gen

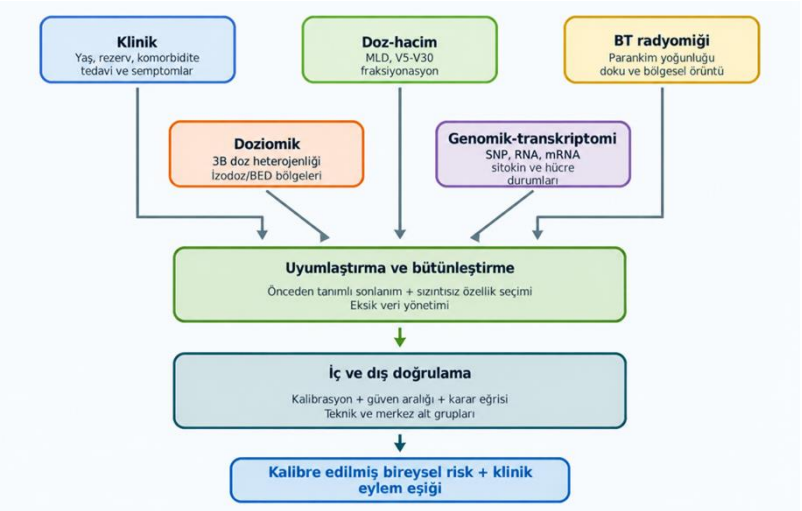
kümesi, çoklu test düzeltmesi ve kullanılan veri tabanı sürümü açıkça belirtilmelidir (Van Bel et al., 2013).

Bununla birlikte, diferansiyel genlerden oluşan bir liste tek başına klinik biyobelirteç olarak kabul edilemez. Bulk RNA dizileme hücre karışımının ortalama sinyalini verdiğinden, hücre dağılımındaki değişiklikler gerçek gen ekspresyon farklılığı izlenimi oluşturabilmektedir (Avila Cobos et al., 2018). Kan alma zamanı, steroid kullanımı, enfeksiyon ve tümör yükü de sonuçları etkileyebilmektedir. Tedavi öncesinde ve tedavi sırasında aynı hastadan alınan seri örnekler, başlangıç düzeyinin dikkate alınmasına ve dinamik değişikliklerin izlenmesine yardımcı olmaktadır (Conesa et al., 2016). Tek hücreli RNA dizileme hücre tiplerini ve hücresel durumları ayırabilse de daha yüksek maliyet, teknik iş yükü ve doku ayrıştırmasına bağlı yanlılıklar nedeniyle geniş klinik kohortlarda daha güç uygulanmaktadır (Luecken & Theis, 2019; Denisenko et al., 2020).

Bütünleşik Çoklu-Veri Modeli

Radyasyon pnömonisi gibi çok etkenli bir sonuçta tek bir veri katmanının bütün riski açıklaması beklenmez. Klinik değişkenler hastanın rezervini ve tedavi bağlamını, doz-hacim ölçütleri toplam maruziyeti, doziomik dozun uzamsal düzenini, BT radyomiği başlangıç parankim fenotipini, genomik kalıtsal yatkınlığı ve transkriptomik hücresel yanıtın o andaki durumunu yansıtır. Başarılı bir bütünleşik model, bu katmanları yalnız yan yana eklemekle kurulmaz. Verilerin aynı hastada uyumlu zamanlarda toplanması, ortak bir sonlanımla ilişkilendirilmesi, bilgi sızıntısı olmadan seçilmesi ve bağımsız merkezde sınanması gerekir.

Şekil 2. Klinik, dozimetrik, görüntüleme ve moleküler verilerin bütünleştirilmesi



Kaynak: van Timmeren et al. (2020), Shi et al. (2019), Zhang et al. (2023) ve Reuter et al. (2026) temel alınarak yazarlar tarafından oluşturulmuştur.

Delasos ve arkadaşları iki merkezden 293 evre III hastayı değerlendirerek yedi radyomik özellikten oluşan bir model geliştirdi. Herhangi bir pnömoninin öngörüsünde iç testte AUC 0,76, dış testte 0,85 elde edildi. Ayrı bir model, radyasyon pnömonisi ile immün kontrol noktası inhibitörü pnömonisini dış veride AUC 0,81 ile ayırdı. Gen seti zenginleştirmesinde ekstrasellüler matriks-reseptör ve T-hücresi sinyalleri; etiyolojiye göre ise MAPK ile JAK-STAT yolakları öne çıktı (Delasos et al., 2024). Görüntü fenotipini olası biyolojik açıklamalarla buluşturması çalışmanın güçlü yanıdır. Buna rağmen modelin gerçek bir klinik karar eşiğinde yarar sağlayıp sağlamadığı prospektif olarak gösterilmiş değildir.

Periferik Kan ve Metabolik Akış Modelleri

Yang ve arkadaşları, radyoterapi öncesinde 48 hastadan alınan periferik kan RNA dizileme verilerini genom ölçekli metabolik akış analiziyle birleştirdi. Yirmi dört hastada radyasyon pnömonisi gelişirken bunların 13'ü derece 2 veya üzerindeydi. Modelin AUC değeri 0,933, tahminlerle gözlenen klinik sonuçlar arasındaki uyum ise %81,25 olarak bildirildi; yalnızca klinik ve dozimetrik değişkenlere dayanan yaklaşımın AUC değeri 0,604'te kaldı. Bununla birlikte, bağımsız doğrulama grubunun bulunmaması nedeniyle sonuçlar klinik kullanıma hazır bir testten çok keşif niteliğinde değerlendirilmelidir (Yang et al., 2021).

Hinton ve arkadaşları, lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer kanseri bulunan 39 hastada plazma mikroRNA ve sitokin düzeylerini genelleştirilmiş eşdeğer üniform dozla birlikte değerlendirdi. miR-532, miR-99b, miR-495, let-7c, miR-451 ve miR-139-3p akciğer toksisitesiyle ilişkili bulunurken birleşik Bayes modelinin çapraz doğrulanmış AUC değeri 0,87 idi. Pnömoni gelişen hastalarda tedavinin ilk iki haftasında sTNFR1 ve ADAM17 düzeylerinde gözlenen geçici azalma, TNF-α/NF-κB ekseninin olası rolünü desteklemekle birlikte anti-TNF tedavisinin etkinliğini kanıtlamamaktadır (Hinton et al., 2022).

İnsan dışı primatlarda 9,8–10,7 Gy toraks ışınlamasından sonraki 3–270. günler arasında alınan kan örnekleri, sağkalımla ilişkili RNA imzalarının zamana göre değiştiğini gösterdi. Erken dönemdeki örneklerin birlikte değerlendirilmesiyle sağkalım tahmin doğruluğu 0,76'ya ulaştı. Ancak çalışma, fraksiyone kanser tedavisi sonrasındaki pnömoniyi değil, yüksek doz ışınlamadan sonraki sağkalımı araştırmıştır (Aryankalayil et al., 2024). Kan temelli belirteçler tekrarlı örneklemeye elverişli olmakla birlikte örnek işleme süresi, hemoliz ve analiz platformu standartlaştırılmalı; lökosit dağılımı, enfeksiyonlar ve eş zamanlı tedaviler analizlerde

denetlenmelidir (Dvinge et al., 2014; Kirschner et al., 2013; O'Connell et al., 2023).

Klinik Uygulamaya Geçişte Temel Sorunlar

Radyomik özellikler yalnızca doku biyolojisini yansıtmaz; cihaz, çekim protokolü, rekonstrüksiyon çekirdeği, kesit kalınlığı ve segmentasyon yöntemi de ölçümleri etkiler. IBSI standartları özellik hesaplamalarındaki farklılıkları azaltmayı amaçlarken ComBat gibi yöntemler merkezler arasındaki teknik değişkenliği sınırlayabilmektedir. Ancak merkez ile klinik sonlanım birbiriyle ilişkiliyse harmonizasyon biyolojik sinyalin bir bölümünü de ortadan kaldırabilir. Bu nedenle harmonizasyon parametreleri yalnızca eğitim verisinden öğrenilmeli ve test verisine değiştirilmeden uygulanmalıdır (Zwanenburg et al., 2020; Marzi et al., 2024). Reuter ve arkadaşlarının 708 hastayı kapsayan analizinde, radyomik modelin dış doğrulama AUC'si 0,56'da kalmış; NTCP ve doziomik modellerin performansı ise 3D-konformal radyoterapi ile IMRT gruplarında belirgin biçimde değişmiştir. Bu sonuç, tedavi tekniğinin önceden tanımlanmış alt grup analizlerinde dikkate alınması gerektiğini göstermektedir (Reuter et al., 2026).

Olay sayısının az, aday özellik sayısının fazla olduğu çalışmalarda aşırı uyum riski yüksektir. Özellik seçimi, ölçekleme, harmonizasyon ve sentetik örnekleme gibi işlemler her eğitim katı içinde yürütülmeli; iç içe çapraz doğrulamanın ardından bağımsız dış doğrulama yapılmalıdır. Performans değerlendirmesi de yalnız AUC'ye dayanmamalı; kalibrasyon, güven aralıkları, klinik eşikte duyarlılık ve özgüllük ile karar eğrisi ve net yarar birlikte bildirilmelidir (Vickers & Elkin, 2006; Van Calster et al., 2019; Collins et al., 2024).

Bir risk modelinin klinik değeri, sonucunun uygulanabilir bir kararı desteklemesine bağlıdır. Yüksek risk; daha yakın izlem, işlevsel akciğeri koruyan planlama veya doz dağılımının yeniden

değerlendirilmesini gerektirebilir, ancak tümör kontrolünü tehlikeye atabilecek otomatik bir doz azaltımı anlamına gelmez. Modelin riskle ilişkili akciğer bölgesini göstermesi, belirsiz sonuçları bildirmesi ve uygulama verisi eğitim dağılımından uzaklaştığında kullanıcıyı uyarması gerekir. Genomik veriler için ise onamın kapsamı, saklama süresi, erişim yetkisi, ikincil kullanım ve beklenmedik bulguların yönetimi önceden belirlenmelidir. Farklı genetik kökenlerin yeterince temsil edilmediği modeller klinik eşitsizlikleri artırabileceğinden çok merkezli doğrulama yalnız hasta sayısını değil, kohort çeşitliliğini de gözetmelidir (Knoppers, 2014).

Gelecek Perspektifi

Gelecekte amaç, tek bir veri setinde en yüksek AUC'yi elde etmekten çok, tedavi süresince güncellenebilen modeller geliştirmek olmalıdır. Planlama BT'si ve doz haritası başlangıç riskini; tedavi sırasında alınan konik ışınlı veya yeniden planlama BT'leri parankimdeki zamansal değişimi; seri kan RNA, mikroRNA ve protein ölçümleri ise biyolojik yanıtı gösterebilir. Aynı zaman çizelgesinde toplanan bu veriler, bir kez hesaplanan sabit bir risk skorundan daha anlamlı bir erken uyarı sistemi oluşturabilmektedir (Cunliffe et al., 2015).

Hiperpolarize ksenon-129 MRG ile elde edilen bölgesel ventilasyon haritalarının radyogenomik modellere eklenmesi, akciğer dokusunun yalnız yapısal özelliklerinin değil, işlevsel durumunun da değerlendirilmesini sağlayabilir. Bu haritaların BT radyomik özellikleri, üç boyutlu doz dağılımı ve genomik ya da transkriptomik belirteçlerle birleştirilmesi; iyi ventile akciğer bölgelerinin belirlenmesine, bu alanların tedavi planlamasında korunmasına ve radyasyona bağlı işlev kaybının yapısal değişikliklerden önce saptanmasına katkı sunabilir. Tedavi öncesinde ve tedavi sürecinde yinelenen ölçümler, hasta riskinin zaman içinde güncellenmesine de imkân verebilir. KOAH

hastalarında elde edilen bulgular yöntemin bölgesel ventilasyonu nicel olarak gösterebildiğini desteklemekle birlikte, radyogenomik kullanımının klinik değeri prospektif akciğer kanseri çalışmalarında araştırılmalıdır. Bu yönüyle hiperpolarize ksenon-129 MRG, gelecekte çok katmanlı radyogenomik modelleri tamamlayabilecek umut verici bir işlevsel görüntüleme yöntemi olarak değerlendirilebilir (Doganay et al., 2019).

Federatif öğrenme, hasta verilerini kurum dışına çıkarmadan çok merkezli model geliştirilmesine yardımcı olabilir; ancak merkezler arasındaki görüntüleme, tedavi ve hasta farklılıklarını tek başına ortadan kaldırmaz (Sheller et al., 2020). Prospektif çalışmalarda başarı yalnız model performansıyla değil; gereksiz görüntüleme ve steroid kullanımının, hastaneye yatışın, yaşam kalitesinin ve tümör kontrolünün nasıl etkilendiğiyle değerlendirilmelidir. Kısa vadede gerçekçi hedef, hekimin yerini alan otonom bir sistem değil; doz haritasını, önceki ve güncel görüntüleri, işlevsel verileri ve biyobelirteçleri birlikte sunan, iyi kalibre edilmiş bir klinik karar desteğidir.

Sonuç

Radyasyon pnömonisinin gelişiminde birden fazla mekanizma rol oynar. Akciğer parankimindeki doğrudan radyasyon hasarı; epitel, endotel, bağışıklık ve stromal hücrelerin yanıtı; dozun miktarı ve dağılımı ile kişisel biyolojik duyarlılık aynı klinik tabloya katkıda bulunur. BT'de görülen buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyonlar önemli ipuçlarıdır, ancak özgül değildir. Doğru ayırıcı tanı için bulgunun tedaviyle zaman ilişkisi, doz alanına uzamsal uyumu, seri görüntülerdeki seyri, mikrobiyolojik sonuçlar ve genel klinik bağlam birlikte okunmalıdır.

Radyomik, doziomik, genomik ve transkriptomik veriler, kişiselleştirilmiş risk öngörüsü için güçlü ve birbirini tamamlayan olanaklar sunmaktadır. Buna karşılık, küçük kohortlarda bildirilen

yüksek AUC değerlerinin geniş prospektif dış doğrulamalarda her zaman yinelenmemesi önemli bir uyarıdır. Standardizasyon, bilgi sızıntısını önleyen modelleme, kalibrasyon ve klinik yarar değerlendirmesi tamamlanmadan bu yaklaşımların rutin kullanıma taşınması erken olacaktır. Mevcut kanıtlar, tek bir biyobelirtece odaklanmak yerine klinik bilgilerin, görüntüleme bulgularının, doz parametrelerinin ve biyolojik verilerin açıkça tanımlanmış, doğrulanabilir ve yeni verilerle güncellenebilir bir modelde birlikte değerlendirilmesini desteklemektedir.

Kaynakça

Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., Tao, Q., Sun, Z., & Xia, L. (2020). Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology, 296*(2), E32-E40. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642

Arroyo-Hernández, M., Maldonado, F., Lozano-Ruiz, F., Muñoz-Montaño, W., Nuñez-Baez, M., & Arrieta, O. (2021). Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulmonary Medicine, 21*(1), 9. https://doi.org/10.1186/s12890-020-01376-4

Aryankalayil, M. J., Patel, H., May, J. M., Shankavaram, U., Bylicky, M. A., Martello, S., Chopra, S., Axtelle, J., Menon, N., & Coleman, C. N. (2024). Whole-blood RNA biomarkers for predicting survival in non-human primates following thoracic radiation. *Scientific Reports, 14*(1), 22957. https://doi.org/10.1038/s41598-024-72975-y

Avila Cobos, F., Vandesompele, J., Mestdagh, P., & De Preter, K. (2018). Computational deconvolution of transcriptomics data from mixed cell populations. Bioinformatics, 34(11), 1969–1979. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty019

Bankier, A. A., MacMahon, H., Colby, T., Gevenois, P. A., Goo, J. M., Leung, A. N. C., Lynch, D. A., Schaefer-Prokop, C. M., Tomiyama, N., Travis, W. D., Verschakelen, J. A., White, C. S., & Naidich, D. P. (2024). Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. Radiology, 310(2), Article e232558. https://doi.org/10.1148/radiol.232558 pmc.ncbi.nlm.nih.gov

Collins, G. S., Moons, K. G. M., Dhiman, P., Riley, R. D., Beam, A. L., Van Calster, B., Ghassemi, M., Liu, X., Reitsma, J. B., van Smeden, M., Boulesteix, A.-L., Camaradou, J. C., Celi, L. A., Denaxas, S., Denniston, A. K., Glocker, B., Golub, R. M., Harvey, H., Heinze, G., … Logullo, P. (2024). TRIPOD+AI statement: Updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ, 385*, Article e078378. https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078378

Conesa, A., Madrigal, P., Tarazona, S., Gomez-Cabrero, D., Cervera, A., McPherson, A., Szcześniak, M. W., Gaffney, D. J., Elo, L. L., Zhang, X., & Mortazavi, A. (2016). A survey of best practices for RNA-seq data analysis. Genome Biology, 17(1), Article 13. https://doi.org/10.1186/s13059-016-0881-8 PubMed

Cunliffe, A., Armato, S. G., III, Castillo, R., Pham, N., Guerrero, T., & Al-Hallaq, H. A. (2015). Lung texture in serial thoracic computed tomography scans: Correlation of radiomics-based features with radiation therapy dose and radiation pneumonitis development. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 91(5), 1048–1056. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.11.030

Delasos, L., Khorrami, M., Viswanathan, V. S., Jazieh, K., Ding, Y., Mutha, P., Stephans, K., Gupta, A., Pennell, N. A., Patil, P.

D., Higgins, K., & Madabhushi, A. (2024). Novel radiogenomics approach to predict and characterize pneumonitis in stage III NSCLC. *npj Precision Oncology, 8*(1), 290. https://doi.org/10.1038/s41698-024-00790-9

De Ruysscher, D., Wauters, E., Jendrossek, V., Filippi, A. R., Revel, M.-P., Faivre-Finn, C., Naidoo, J., Ramella, S., Guckenberger, M., Ricardi, U., Khalil, A., Schor, M., Bartolomeo, V., & Putora, P. M. (2025). Diagnosis and treatment of radiation induced pneumonitis in patients with lung cancer: An ESTRO clinical practice guideline. Radiotherapy and Oncology, 207, Article 110837. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2025.110837

Denisenko, E., Guo, B. B., Jones, M., Hou, R., de Kock, L., Lassmann, T., Poppe, D., Clément, O., Simmons, R. K., Lister, R., & Forrest, A. R. R. (2020). Systematic assessment of tissue dissociation and storage biases in single-cell and single-nucleus RNA-seq workflows. Genome Biology, 21(1), Article 130. https://doi.org/10.1186/s13059-020-02048-6

Ding, Y., Yang, L., Zhou, Q., Bi, J., Li, Y., Pi, G., Wei, W., Hu, D., Rao, Q., Li, H., Zhao, L., Liu, A., Du, D., Wang, X., Zhou, X., Han, G., & Qing, K. (2022). A pilot study of function-based radiation therapy planning for lung cancer using hyperpolarized xenon-129 ventilation MRI. Journal of Applied Clinical Medical Physics, 23(3), Article e13502. https://doi.org/10.1002/acm2.13502 Wiley Online Library

Dobin, A., Davis, C. A., Schlesinger, F., Drenkow, J., Zaleski, C., Jha, S., Batut, P., Chaisson, M., & Gingeras, T. R. (2013). STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner. *Bioinformatics, 29*(1), 15-21. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bts635

Doganay, O., Matin, T., Chen, M., Kim, M., McIntyre, A., McGowan, D. R., Bradley, K. M., Povey, T., & Gleeson, F. V. (2019). Time-series hyperpolarized xenon-129 MRI of lobar lung ventilation of COPD in comparison to V/Q-SPECT/CT and CT. *European Radiology, 29*, 4058-4067. https://doi.org/10.1007/s00330-018-5888-y

Du, L., Ma, N., Dai, X., Yu, W., Huang, X., Xu, S., Liu, F., He, Q., Liu, Y., Wang, Q., Liu, X., Zheng, H., & Qu, B. (2020). Precise prediction of the radiation pneumonitis in lung cancer: an explorative preliminary mathematical model using genotype information. *Journal of Cancer, 11*(8), 2329-2338. https://doi.org/10.7150/jca.37708

Dvinge, H., Ries, R. E., Ilagan, J. O., Stirewalt, D. L., Meshinchi, S., & Bradley, R. K. (2014). Sample processing obscures cancer-specific alterations in leukemic transcriptomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 111*(47), 16802–16807. https://doi.org/10.1073/pnas.1413374111

Gadsby, A., Liu, T., Samstein, R., Zhang, J., Lei, Y., Rosenzweig, K. E., & Chao, M. (2025). Impact of normal lung volume choices on radiation pneumonitis risk prediction in locally non-small cell lung cancer radiation therapy. *Advances in Radiation Oncology, 10*(8), Article 101825. https://doi.org/10.1016/j.adro.2025.101825

Giordano, F. M., Ippolito, E., Quattrocchi, C. C., Greco, C., Mallio, C. A., Santo, B., D'Alessio, P., Crucitti, P., Fiore, M., Zobel, B. B., D'Angelillo, R. M., & Ramella, S. (2021). Radiation-Induced Pneumonitis in the Era of the COVID-19 Pandemic: Artificial Intelligence for Differential Diagnosis. *Cancers, 13*(8). https://doi.org/10.3390/cancers13081960

Giuranno, L., Ient, J., De Ruysscher, D., & Vooijs, M. A. (2019). Radiation-induced lung injury (RILI). *Frontiers in Oncology, 9*, Article 877. https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00877

Hanania, A. N., Mainwaring, W., Ghebre, Y. T., Hanania, N. A., & Ludwig, M. (2019). Radiation-induced lung injury: Assessment and management. *Chest, 156*(1), 150–162. https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.033

Hindocha, S., Hunter, B., Linton-Reid, K., George Charlton, T., Chen, M., Logan, A., Ahmed, M., Locke, I., Sharma, B., Doran, S., Orton, M., Bunce, C., Power, D., Ahmad, S., Chan, K., Ng, P., Toshner, R., Yasar, B., Conibear, J., … Lee, R. (2024). Validated machine learning tools to distinguish immune checkpoint inhibitor, radiotherapy, COVID-19 and other infective pneumonitis. *Radiotherapy and Oncology, 195*, 110266. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110266

Hinton, T., Karnak, D., Tang, M., Jiang, R., Luo, Y., Boonstra, P., Sun, Y., Nancarrow, D. J., Sandford, E., Ray, P., Maurino, C., Matuszak, M., Schipper, M. J., Green, M. D., Yanik, G. A., Tewari, M., Naqa, I. E., Schonewolf, C. A., Haken, R. T., … Ray, D. (2022). Improved prediction of radiation pneumonitis by combining biological and radiobiological parameters using a data-driven Bayesian network analysis. *Translational Oncology, 21*, 101428. https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101428

Jiang, A., Lu, H., Zhao, R., Yuan, J., & Chen, D. (2025). The impact of pre-existing interstitial lung disease on radiation and checkpoint inhibitor pneumonitis in lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Medical Oncology, 17*, Article

17588359251338624. https://doi.org/10.1177/17588359251338624

Jiang, W., Song, Y., Sun, Z., Qiu, J., & Shi, L. (2021). Dosimetric Factors and Radiomics Features Within Different Regions of Interest in Planning CT Images for Improving the Prediction of Radiation Pneumonitis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 110*(4), 1161-1170. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.01.049

Kirienko, M., Sollini, M., Corbetta, M., Voulaz, E., Gozzi, N., Interlenghi, M., Gallivanone, F., Castiglioni, I., Asselta, R., Duga, S., Soldà, G., & Chiti, A. (2021). Radiomics and gene expression profile to characterise the disease and predict outcome in patients with lung cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 48*(11), 3643-3655. https://doi.org/10.1007/s00259-021-05371-7

Kirschner, M. B., Edelman, J. J. B., Kao, S. C.-H., Vallely, M. P., van Zandwijk, N., & Reid, G. (2013). The impact of hemolysis on cell-free microRNA biomarkers. *Frontiers in Genetics, 4*, Article 94. https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00094

Knoppers, B. M. (2014). Framework for responsible sharing of genomic and health-related data. *The HUGO Journal, 8*(1), Article 3. https://doi.org/10.1186/s11568-014-0003-1

Kukurba, K. R., & Montgomery, S. B. (2015). RNA Sequencing and Analysis. *Cold Spring Harbor Protocols, 2015*(11), 951-69. https://doi.org/10.1101/pdb.top084970

Li, J., Li, L., Tang, S., Yu, Q., Liu, W., Liu, N., Yang, F., Zhang, D., & Yuan, S. (2024). Novel model integrating computed tomography-based image markers with genetic markers for discriminating radiation pneumonitis in patients with

unresectable stage III non-small cell lung cancer receiving radiotherapy: a retrospective multi-center radiogenomics study. *BMC Cancer, 24*(1), 78. https://doi.org/10.1186/s12885-023-11809-y

Luecken, M. D., & Theis, F. J. (2019). Current best practices in single-cell RNA-seq analysis: A tutorial. *Molecular Systems Biology, 15*(6), Article e8746. https://doi.org/10.15252/msb.20188746

Ma, L., Ye, Y., Lu, H., Xing, Y., Zhao, Z., Quan, C., Jia, Z., Lu, Y., Li, Y., & Zhou, G. (2022). A Study on the Radiosensitivity of Radiation-Induced Lung Injury at the Acute Phase Based on Single-Cell Transcriptomics. *Frontiers in Immunology, 13*, 941976. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941976

Marks, L. B., Bentzen, S. M., Deasy, J. O., Kong, F.-M., Bradley, J. D., Vogelius, I. S., El Naqa, I., Hubbs, J. L., Lebesque, J. V., Timmerman, R. D., Martel, M. K., & Jackson, A. (2010). Radiation dose–volume effects in the lung. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 76*(3, Suppl.), S70–S76. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.091

Marzi, C., Giannelli, M., Barucci, A., Tessa, C., Mascalchi, M., & Diciotti, S. (2024). Efficacy of MRI data harmonization in the age of machine learning: A multicenter study across 36 datasets. *Scientific Data, 11*(1), Article 115. https://doi.org/10.1038/s41597-023-02421-7

Mathew, B., Huang, Y., Jacobson, J. R., Berdyshev, E., Gerhold, L. M., Wang, T., Moreno-Vinasco, L., Lang, G., Zhao, Y., Chen, C. T., LaRiviere, P. J., Mauceri, H., Sammani, S., Husain, A. N., Dudek, S. M., Natarajan, V., Lussier, Y. A., Weichselbaum, R. R., & Garcia, J. G. (2011). Simvastatin

attenuates radiation-induced murine lung injury and dysregulated lung gene expression. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 44*(3), 415-22. https://doi.org/10.1165/rcmb.2010-0122OC

Moiseenko, V., Grimm, J., Yorke, E., Jackson, A., Yip, A., Huynh-Le, M.-P., Mahadevan, A., Forster, K., Milano, M. T., & Hattangadi-Gluth, J. A. (2020). Dose-volume predictors of radiation pneumonitis after lung stereotactic body radiation therapy (SBRT): Implications for practice and trial design. *Cureus, 12*(10), Article e10808. https://doi.org/10.7759/cureus.10808

National Cancer Institute. (2025). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 6.0*. https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v6.pdf

O'Connell, G. C., Wang, J., & Smothers, C. (2023). Donor white blood cell differential is the single largest determinant of whole blood gene expression patterns. Genomics, 115(6), Article 110708. https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2023.110708

Palma, D. A., Senan, S., Tsujino, K., Barriger, R. B., Rengan, R., Moreno, M., Bradley, J. D., Kim, T. H., Ramella, S., Marks, L. B., De Petris, L., Stitt, L., & Rodrigues, G. (2013). Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: An international individual patient data meta-analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 85*(2), 444–450. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.04.043

Pedersen, J. H., Saghir, Z., Wille, M. M., Thomsen, L. H., Skov, B. G., & Ashraf, H. (2016). Ground-Glass Opacity Lung

Nodules in the Era of Lung Cancer CT Screening: Radiology, Pathology, and Clinical Management. *Oncology, 30*(3), 266-74.

Rahi, M. S., Parekh, J., Pednekar, P., Parmar, G., Abraham, S., Nasir, S., Subramaniyam, R., Jeyashanmugaraja, G. P., & Gunasekaran, K. (2021). Radiation-induced lung injury—Current perspectives and management. *Clinics and Practice, 11*(3), 410–429. https://doi.org/10.3390/clinpract11030056

Rankine, L. J., Wang, Z., Kelsey, C. R., Bier, E., Driehuys, B., Marks, L. B., & Das, S. K. (2021). Hyperpolarized ^{129}Xe magnetic resonance imaging for functional avoidance treatment planning in thoracic radiation therapy: A comparison of ventilation- and gas exchange-guided treatment plans. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 111*(4), 1044–1057. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.002

Rankine, L. J., Lu, J., Wang, Z., Kelsey, C. R., Marks, L. B., Das, S. K., & Driehuys, B. (2024). Quantifying regional radiation-induced lung injury in patients using hyperpolarized ^{129}Xe gas exchange magnetic resonance imaging. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 120*(1), 216–228. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2024.02.049

Reuter, L. M., Kraus, K. M., Fischer, S. M., Pletzer, D., Bernhardt, D., Combs, S. E., REQUITE consortium, Schnabel, J. A., & Peeken, J. C. (2026). Prediction of Symptomatic Radiation Pneumonitis in Lung Cancer Patients: A Radiomics and Dosiomics Machine Learning Approach Using the Prospective Multicenter RTOG 0617 and REQUITE Trials. *International Journal of Radiation Oncology, Biology,*

Physics, 125(4), 1149-1159. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2026.01.031

Ridge, C. A., Bankier, A. A., & Eisenberg, R. L. (2011). Mosaic attenuation. *American Journal of Roentgenology, 197*(6), W970-7. https://doi.org/10.2214/AJR.11.7067

Saha, A., Beasley, M., Hatton, N., Dickinson, P., Franks, K., Clarke, K., Jain, P., Teo, M., Murray, P., & Lilley, J. (2021). Clinical and dosimetric predictors of radiation pneumonitis in early-stage lung cancer treated with stereotactic ablative radiotherapy (SABR)—An analysis of UK's largest cohort of lung SABR patients. *Radiotherapy and Oncology, 156*, 153–159. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.12.015

Segal, E., Sirlin, C. B., Ooi, C., Adler, A. S., Gollub, J., Chen, X., Chan, B. K., Matcuk, G. R., Barry, C. T., Chang, H. Y., & Kuo, M. D. (2007). Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging. *Nature Biotechnology, 25*(6), 675-80. https://doi.org/10.1038/nbt1306

Sheller, M. J., Edwards, B., Reina, G. A., Martin, J., Pati, S., Kotrotsou, A., Milchenko, M., Xu, W., Marcus, D., Colen, R. R., & Bakas, S. (2020). Federated learning in medicine: Facilitating multi-institutional collaborations without sharing patient data. *Scientific Reports, 10*(1), Article 12598. https://doi.org/10.1038/s41598-020-69250-1

Shi, X. Y., Zhu, Y. Q., Liang, C. J., Chen, T., Shi, Z., & Wang, W. (2024). Single-cell transcriptomic analysis of radiation-induced lung injury in rat. *Biomolecules and Biomedicine, 24*(5), 1331-1349. https://doi.org/10.17305/bb.2024.10357

Shi, Z., Traverso, A., van Soest, J., Dekker, A., & Wee, L. (2019). Technical Note: Ontology-guided radiomics analysis

workflow (O-RAW). *Medical Physics, 46*(12), 5677-5684. https://doi.org/10.1002/mp.13844

Simone, C. B., II, Bradley, J., Chen, A. B., Daly, M. E., Louie, A. V., Robinson, C. G., Videtic, G. M. M., & Rodrigues, G. (2023). ASTRO radiation therapy summary of the ASCO guideline on management of stage III non-small cell lung cancer. *Practical Radiation Oncology, 13*(3), 195–202. https://doi.org/10.1016/j.prro.2023.01.005

Soya, E., Ekenel, N., Savas, R., Toprak, T., Bewes, J., & Doganay, O. (2022). Pixel-based analysis of pulmonary changes on CT lung images due to COVID-19 pneumonia. *Journal of Clinical Imaging Science, 12*, Article 6. https://doi.org/10.25259/JCIS_172_2021

Thakur, P., DeBo, R., Dugan, G. O., Bourland, J. D., Michalson, K. T., Olson, J. D., Register, T. C., Kock, N. D., & Cline, J. M. (2021). Clinicopathologic and Transcriptomic Analysis of Radiation-Induced Lung Injury in Nonhuman Primates. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 111*(1), 249-259. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.03.058

Van Bel, M., Proost, S., Van Neste, C., Deforce, D., Van de Peer, Y., & Vandepoele, K. (2013). TRAPID: an efficient online tool for the functional and comparative analysis of de novo RNA-Seq transcriptomes. *Genome Biology, 14*(12), R134. https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-12-r134

Van Calster, B., McLernon, D. J., van Smeden, M., Wynants, L., & Steyerberg, E. W. (2019). Calibration: The Achilles heel of predictive analytics. *BMC Medicine, 17*(1), Article 230. https://doi.org/10.1186/s12916-019-1466-7

van Timmeren, J. E., Cester, D., Tanadini-Lang, S., Alkadhi, H., & Baessler, B. (2020). Radiomics in medical imaging-"how-to" guide and critical reflection. *Insights into Imaging, 11*(1), 91. https://doi.org/10.1186/s13244-020-00887-2

Vellichirammal, N. N., Sethi, S., Pandey, S., Singh, J., Wise, S. Y., Carpenter, A. D., Fatanmi, O. O., Guda, C., & Singh, V. K. (2022). Lung transcriptome of nonhuman primates exposed to total- and partial-body irradiation. *Molecular Therapy—Nucleic Acids, 29*, 584-598. https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.08.006

Vickers, A. J., & Elkin, E. B. (2006). Decision curve analysis: A novel method for evaluating prediction models. Medical Decision Making, 26(6), 565–574. https://doi.org/10.1177/0272989X06295361 journals.sagepub.com

Videtic, G. M. M., Donington, J., Giuliani, M., Heinzerling, J., Karas, T. Z., Kelsey, C. R., Lally, B. E., Latzka, K., Lo, S. S., Moghanaki, D., Movsas, B., Rimner, A., Roach, M., Rodrigues, G., Shirvani, S. M., Simone, C. B., II, Timmerman, R., & Daly, M. E. (2017). Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive summary of an ASTRO evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology, 7*(5), 295–301. https://doi.org/10.1016/j.prro.2017.04.014

Vogelius, I. R., & Bentzen, S. M. (2012). A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. *Acta Oncologica, 51*(8), 975–983. https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.718093

Wang, L., Zhang, J., Wang, B., Wang, G., & Xu, J. (2015). Blocking HMGB1 signal pathway protects early radiation-

induced lung injury. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 8*(5), 4815–4822. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4503044/

Wang, S., Xu, D., Xiao, L., Liu, B., & Yuan, X. (2025). Radiation-induced lung injury: from mechanism to prognosis and drug therapy. *Radiation Oncology, 20*(1), 39. https://doi.org/10.1186/s13014-025-02617-8

Wang, T., Gong, J., Duan, H. H., Wang, L. J., Ye, X. D., & Nie, S. D. (2019). Correlation between CT based radiomics features and gene expression data in non-small cell lung cancer. *Journal of X-Ray Science and Technology, 27*(5), 773-803. https://doi.org/10.3233/XST-190526

Wu, F., Zhang, Z., Wang, M., Ma, Y., Verma, V., Xiao, C., Zhong, T., Chen, X., Wu, M., Yu, J., & Chen, D. (2023). Cellular Atlas of Senescent Lineages in Radiation- or Immunotherapy-Induced Lung Injury by Single-Cell RNA-Sequencing Analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 116*(5), 1175-1189. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.02.005

Yan, Y., Fu, J., Kowalchuk, R. O., Wright, C. M., Zhang, R., Li, X., & Xu, Y. (2022). Exploration of radiation-induced lung injury, from mechanism to treatment: A narrative review. *Translational Lung Cancer Research, 11*(2), 307–322. https://doi.org/10.21037/tlcr-22-108

Yang, M., Fan, Q., Hei, T. K., Chen, G., Cao, W., Meng, G., & Han, W. (2022). Single-Cell Transcriptome Analysis of Radiation Pneumonitis Mice. *Antioxidants, 11*(8). https://doi.org/10.3390/antiox11081457

Yang, S., Yao, Y., Dong, Y., Liu, J., Li, Y., Yi, L., Huang, Y., Gao, Y., Yin, J., Li, Q., Ye, D., Gong, H., Xu, B., Li, J., & Song,

Q. (2021). Prediction of Radiation Pneumonitis Using Genome-Scale Flux Analysis of RNA-Seq Derived From Peripheral Blood. *Frontiers in Medicine, 8*, 715961. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.715961

Zeng, Q., Tang, C., Deng, L., Li, S., Liu, J., Wang, S., & Shan, H. (2020). Differential Diagnosis of COVID-19 Pneumonia in Cancer Patients Received Radiotherapy. *International Journal of Medical Sciences, 17*(16), 2561-2569. https://doi.org/10.7150/ijms.46133

Zhang, T., Cheng, G., Sun, L., Deng, L., Wang, X., & Bi, N. (2019). Transcriptome alteration spectrum in rat lung induced by radiotherapy. *Scientific Reports, 9*(1), 19701. https://doi.org/10.1038/s41598-019-56027-4

Zhang, Z., Wang, Z., Yan, M., Yu, J., Dekker, A., Zhao, L., & Wee, L. (2023). Radiomics and Dosiomics Signature From Whole Lung Predicts Radiation Pneumonitis: A Model Development Study With Prospective External Validation and Decision-curve Analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 115*(3), 746-758. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.08.047

Zhou, M., Leung, A., Echegaray, S., Gentles, A., Shrager, J. B., Jensen, K. C., Berry, G. J., Plevritis, S. K., Rubin, D. L., Napel, S., & Gevaert, O. (2018). Non-Small Cell Lung Cancer Radiogenomics Map Identifies Relationships between Molecular and Imaging Phenotypes with Prognostic Implications. *Radiology, 286*(1), 307-315. https://doi.org/10.1148/radiol.2017161845

Zwanenburg, A., Vallières, M., Abdalah, M. A., Aerts, H. J. W. L., Andrearczyk, V., Apte, A., Ashrafinia, S., Bakas, S., Beukinga, R. J., Boellaard, R., Bogowicz, M., Boldrini, L.,

Buvat, I., Cook, G. J. R., Davatzikos, C., Depeursinge, A., Desseroit, M.-C., Dinapoli, N., Dinh, C. V., … Löck, S. (2020). The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology, 295*(2), 328–338. https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145


BİDGE