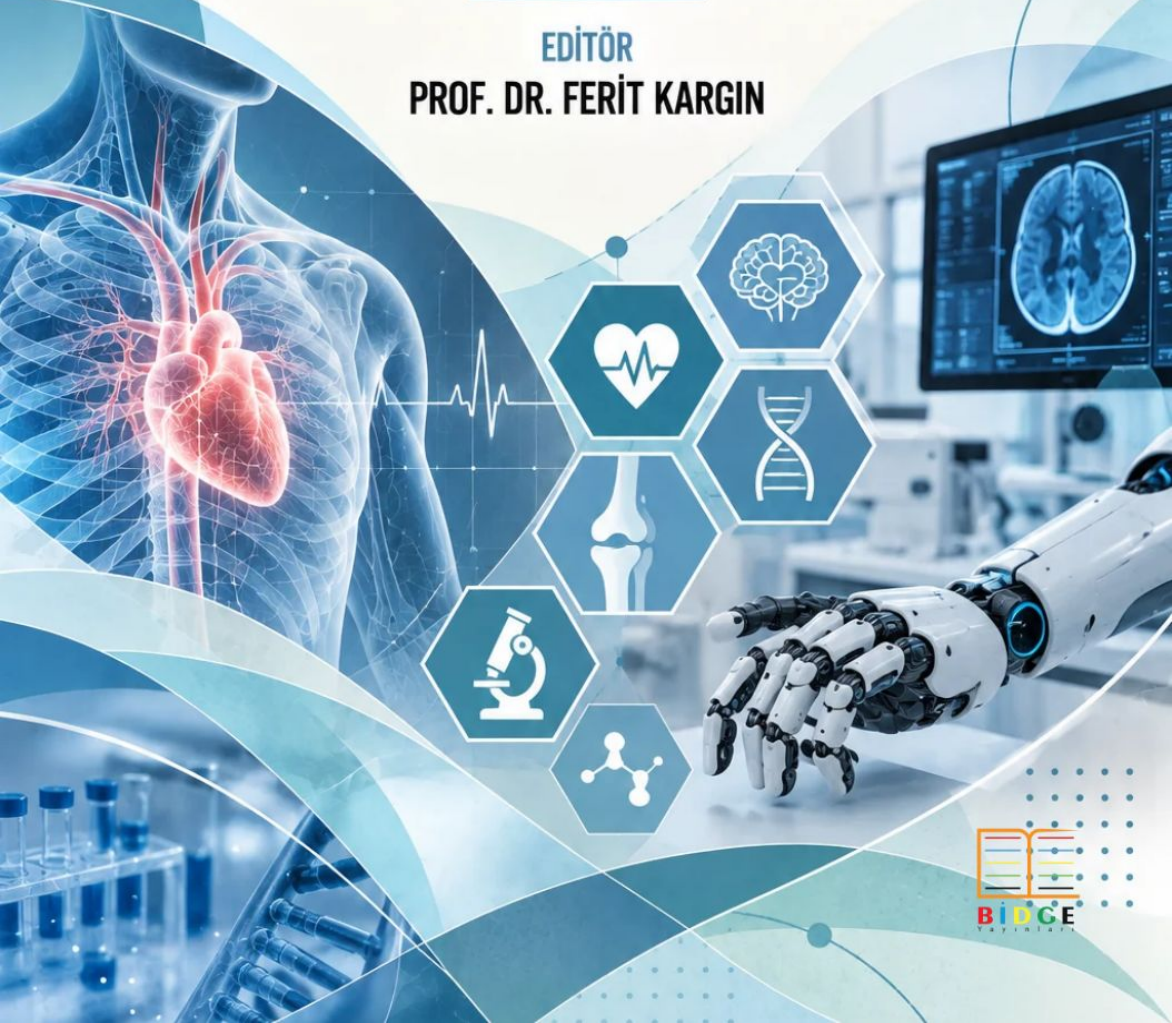
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİNDE YENİLİKÇİ TEKNOLOJİLER VE KLİNİK UYGULAMALAR

EDİTÖR
PROF. DR. FERİT KARGIN



BİDGE Yayınları

BİDGE Yayınları

Biyomedikal Mühendisliğinde Yenilikçi Teknolojiler ve Klinik Uygulamalar

Editör: Prof. Dr. FERİT KARGIN

ISBN: 978-625-5057-80-8

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

SİNİR HÜCRESİ, SİNAPTİK PLASTİSİTE VE DENDRİTİK DİKENLER: YAPI, İŞLEV, HASTALIK ETKİLERİ VE HESAPLAMALI MODELLEME 1

AHMET TURAN

BİYOMEDİKAL SAĞLIK BİLİMLERİNDE YAPAY ZEKÂ: ALGORİTMALARDAN KLİNİK UYGULAMALARA, ETİK VE DÜZENLEYİCİ ÇERÇEVELER 58

AHMET ALBAYRAK

Radiomics and Artificial Intelligence in Pet/ct: Current Applications, Methodology, And Clinical Future 122

NİHAT KÖYLÜCE

BÖLÜM 1

Sinir Hücresi, Sinaptik Plastisite ve Dendritik Dikenler: Yapı, İşlev, Hastalık Etkileri ve Hesaplamalı Modelleme

AHMET TURAN[1]

Giriş

Bu bölüm, merkezi sinir sisteminde bilginin işlenmesi ve depolanmasında kilit rol oynayan dendritik dikenleri, sinir hücresinin temel yapısından başlayarak bütüncül bir çerçevede ele almaktadır. Sırasıyla nöron ve aksiyon potansiyeli üretimi, hücresel sinyal ağları, dendritik dikenlerin tarihsel keşfi ve morfolojik sınıflandırması, LTP/LTD temelli sinaptik plastisite mekanizmaları, diken büyümesi ve eliminasyonunun moleküler temelleri, öğrenme-hafıza ilişkisinin matematiksel modelleri, görüntüleme teknikleri, dendritik dikenlerin nörodejeneratif/nörogelişimsel/psikiyatrik hastalıklardaki rolü ve son olarak diken işlevinin hesaplamalı (komputasyonel) modellenmesi ele alınmaktadır. Bölüm, güncel literatürdeki bulguları sentezleyerek konunun temel kavramsal çatısını okuyucuya sunmayı amaçlamaktadır.

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Samsun Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Orcid: 0000-0001-5653-9695

LTP ve LTD; öğrenme ve hafızanın hücresel temelini oluşturan iki temel sinaptik plastisite mekanizmasıdır.

LTP (Long-Term Potentiation/Uzun Süreli Güçlenme); sinapslardaki bağlantı gücünün kalıcı biçimde artması anlamındadır. Bir sinapsın tekrarlayan veya yoğun uyarılma sonucunda kalıcı olarak güçlenmesidir. Presinaptik nörondan yoğun glutamat salınımı → postsinaptik nöronda güçlü depolarizasyon oluşturur. Bu depolarizasyon, NMDA reseptöründeki Mg^{2+} bloğunu kaldırır → hücre içine Ca^{2+} girişi artar Yükselen Ca^{2+}, CaMKII gibi kinazları aktive eder. Sonuçta; AMPA reseptörleri postsinaptik zara eklenir, diken (spine) büyür → sinaps kalıcı olarak güçlenir. Basitçe: "Birlikte ateşleyen nöronlar birbirine bağlanır" (Hebb kuralı) — sık kullanılan bir bağlantı güçlenir.

LTD (Long-Term Depression / Uzun Süreli Baskılanma); sinapslardaki bağlantı gücünün kalıcı biçimde azalması sürecidir, düşük frekanslı veya zayıf uyarım sonucu sinapsın zayıflamasıdır. Daha düşük/yavaş Ca^{2+} artışı farklı bir sinyal yolunu (kalsinörin/PP2B gibi fosfatazları) aktive eder. Sonuç olarak; AMPA reseptörleri sinapstan uzaklaştırılır, diken küçülür → sinaps zayıflar. Bu durumlar neden önemlidir? Bu ikili sistem, beynin bir "kazanç kontrol" mekanizması gibi çalışır:

Tablo 1. LTP ve LTD süreçlerinin karşılaştırılması

	LTP	**LTD**
Etki	Güçlenme	Zayıflama
Diken (spine)	Büyür	Küçülür
Analoji	"Öğrenme"	"Unutma / ince ayar"

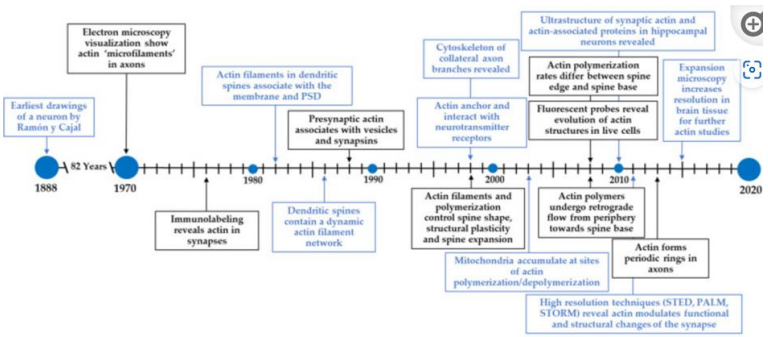
Kaynak: Yazar tarafından oluşturulmuştur

İkisi birlikte çalışarak sinir ağlarının hem yeni bilgi kaydedebilmesini hem de gereksiz/eski bağlantıları budayarak devrenin aşırı doymasını önlemesini sağlar ; bu bölümde de bu denge, dendritik dikenlerin büyüme-küçülme döngüsünün moleküler temeli olarak ele alınmaktadır.

Bu alandaki çalışmaların tarihsel süreci;

Santiago Ramón y Cajal, 19. yüzyılın sonlarında sinir hücrelerinin ince yapısını incelerken, nöron yüzeylerinin "dikenler" veya "kısa dikenler" olarak adlandırdığı küçük çıkıntılarla kaplı olduğunu fark etmiş ve bu çıkıntıların nöronlar arasında işlevsel bir bağlantı sağladığını öne sürmüştür (1888). Sherrington kısa bir süre sonra sinaps kavramını tanımlamış olsa da, dikenlerin sinapsın önemli bir yapısal bileşeni olduğu ancak 1950'lerde elektron mikroskobunun ve 1980'lerde konfokal floresan mikroskobunun geliştirilmesiyle doğrulanabilmiştir. Bugün, çoğu nöronun dendritlerinde bulunan dikenlerin, beyindeki uyarıcı (glutamaterjik) sinapsların büyük çoğunluğu için postsinaptik bölge oluşturduğu iyi bilinmektedir (Zhao et al., 2018; Phillips & Pozzo-Miller, 2015; Gentile et al., 2022). Şekil 1'de dendritik spine ile ilgili çalışmaların tarihi süreci gösterilmiştir.

Şekil 1. Sinapsta aktinin keşfi ve incelenmesine ilişkin tarihsel gelişmelerin zaman çizelgesi



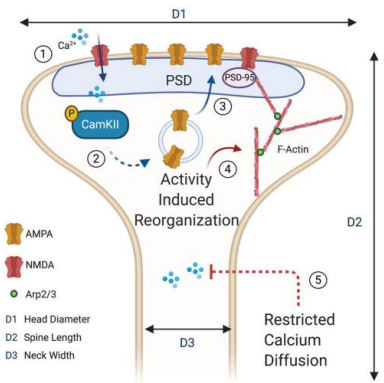
Kaynak: Gentile et al., 2022

Diken Yapısı ve Postsinaptik Yoğunluk

Dendritik diken, ana dendrite ince bir boyun (çap ~100-200 nm, uzunluk ~0,2-3 µm) aracılığıyla bağlanan soğanlı bir kafadan (hacim ~0,01-1,5 µm³) oluşur. Bu dar boyun, dikenler ile dendritik şaft arasındaki moleküler difüzyonu kısıtlayarak dikeni

biyokimyasal ve elektrokimyasal olarak yarı bağımsız bir bölme (kompartman) haline getirir. Diken kafasının distal yüzeyinde, yüksek yoğunlukta nörotransmiter reseptörleri ve iskele/sinyal proteinleri içeren postsinaptik yoğunluk (PSD) bulunur. İyonotropik glutamat reseptörleri AMPA ve NMDA, PSD içindeki başlıca nörotransmiter reseptörleridir; bunlar presinaptik nöreksinleri bağlayan nöroliginler ve PSD-95 gibi iskele proteinleriyle zara sabitlenir. Dikenin ikinci temel yapısal unsuru, kafadan boyuna uzanan ve diken şeklini belirleyen aktin hücre iskeletidir; en büyük dikenlerde ayrıca kalsiyum sinyaline katkıda bulunan bir diken aparatı (düz endoplazmik retikulum uzantısı) bulunabilir. Diken başının hacmi; PSD boyutu, işlevsel AMPA reseptörü sayısı ve dolayısıyla sinaptik güçle doğru orantılıdır (Park et al., 2019; Stratton & Khanna, 2020; Obashi et al., 2021; Reza-Zaldivar et al., 2020; Gemin et al., 2021). Şekil 2-4'te dendritik spine yapısı görülmektedir.

Şekil 2. Yapısal ve fonksiyonel dendritik diken adaptasyonu

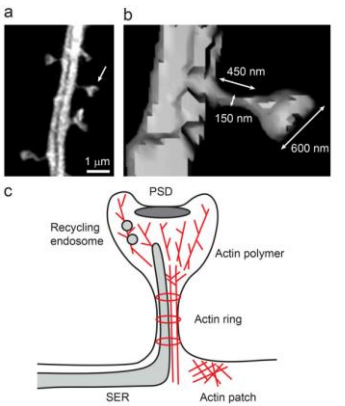


Kaynak: Stratton & Khanna, 2020

Şekil 2'de gösterildiği gibi yapısal ve fonksiyonel dendritik diken adaptasyonu sürekli postsinaptik depolarizasyon NMDA reseptörlerinden Mg^{2+} blokajını kaldırır ve hücre içi Ca^{2+} artışına yol açar; bu da CaMKII fosforilasyonunu (sinaptik güçlenme) ve AMPA reseptörlerinin PSD'ye eklenmesini tetikler. *Yüksek postsinaptik*

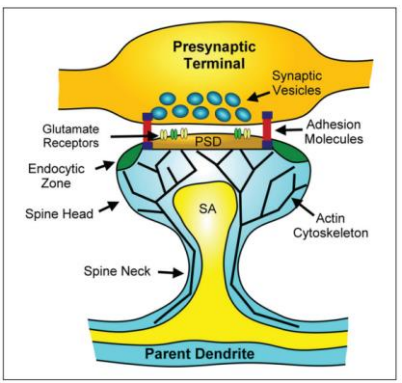
aktivite, Arp2/3 aracılı dallanmış F-aktin polimerizasyonunu indükler. Üç uzamsal boyut -baş çapı (D1), diken uzunluğu (D2) ve boyun genişliği (D3)- dikenleri sınıflandırmak için kullanılır

Şekil 3. Dendritik dikenlerin şekli ve iç mimarisi: (a) GFP ifade eden bir hipokampal nöron dendritinin süper çözünürlüklü (SIM) görüntüsü; (b) tek bir dikenin yeniden oluşturulmuş yüzey görüntüsü; (c) PSD, aktin hücre iskeleti, geri dönüşüm endozomu ve düz endoplazmik retikulum (SER) içeren bir dikenin şematik gösterimi.



Kaynak: Obashi et al., 2021

Şekil 4. Dendritik dikenlerin moleküler organizasyonu.



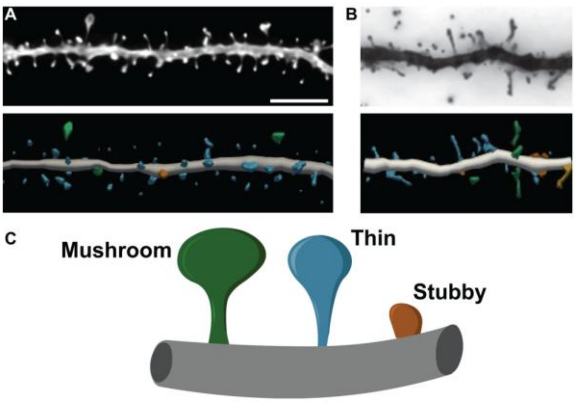
Kaynak: Fortin et al., 2012

Şekil 4'de dendritik dikenlerin moleküler organizasyonu gösterilmiştir. Şekilde iyonotropik glutamat reseptörlerinin lokalizasyonu, transsinaptik adezyon molekülleri, postsinaptik yoğunluk (PSD), endositik bölgeler, aktin hücre iskeleti ve diken aparatı (SA) dahil olmak üzere diken işleviyle ilişkili bileşenler gösterilmiştir.

Dendritik Diken Sınıflandırması: İnce, Kısa, Mantar ve Filopodial Dikenler

Dikenler, baş-boyun oranlarına göre başlıca dört morfolojik kategoride sınıflandırılır: filopodial, ince, kısa (stubby) ve mantar (mushroom) şeklinde dikenler. *Filopodial dikenler*; sinaptik bir ortak arayışında dendritik şafttan uzayan, geçici ve olgunlaşmamış yapılardır; sinaptogenezin erken evresini temsil eder ve dikenlerin öncüleri kabul edilir. *İnce dikenler*; küçük başlı, uzun ve dar boyunlu olup hızlı bir devir hızına (dönüşüm oranına) sahiptir; bu nedenle presinaptik girdideki değişikliklere hızlı tepki veren, yapısal değişikliklere yatkın "öğrenme dikenleri" olarak adlandırılır. *Kısa dikenler*; geniş başlı ancak kısa/kalın boyunludur ve mantar dikenlerine geçiş yapıları olduğu düşünülür. *Mantar dikenleri* ise büyük soğanlı başları, ince ve kalın boyunları ile en kararlı ve en güçlü sinapsları oluşturur. Düşük devir hızları nedeniyle geçmiş aktivitenin uzun süreli depolanmasına aracılık eden "hafıza dikenleri" olarak da tanımlanır. Diken yaşam döngüsü, olgunlaşmamış filopodial dikenlerden başlayıp sinaptik aktivite düzeyiyle ilişkili olgun mantar dikenlerine doğru ilerler; bu nedenle diken yapısı, yerel sinaptik aktivitenin bir göstergesi olarak kullanılabilir (Boros et al., 2019; Stratton & Khanna, 2020; Fox et al., 2020; Walker & Herskowitz, 2021). Şekil 5'te diken türlerine örnekler gösterilmiştir.

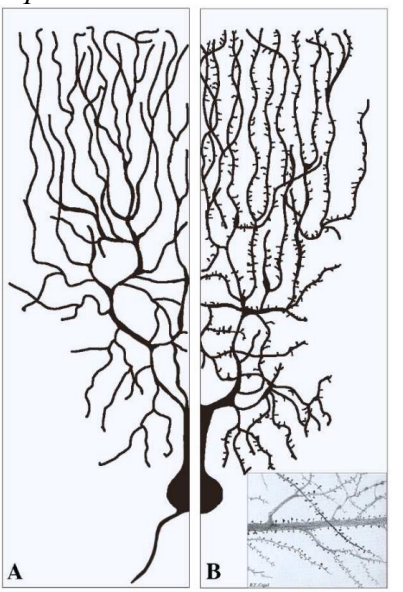
Şekil 5. Temsili mikroskop görüntüleri ve dendritlerin üç boyutlu dijital rekonstrüksiyonları. Renkler diken sınıflarını gösterir: mavi = ince, turuncu = kısa, yeşil = mantar, sarı = filopodia. (A) Fare hipokampus piramidal nöron dendriti (konfokal). (B) İnsan post-mortem prefrontal korteks dokusundan Golgi emdirme. (C) Mantar, ince ve kısa dikenlerin şematik çizimi



Kaynak: Walker & Herskowitz, 2021

Diken boynunun geometrisi, sinaptik etkinliği de doğrudan etkiler: boyun, diken başındaki Ca^{2+} gibi biyokimyasal bölmelerin lokal voltaj birikimini ve materyalin dendrit-diken arasındaki çift yönlü yayılımını düzenler. Daha uzun ve ince boyunlu dikenler, molekülleri daha güçlü sınırlar ve somatik voltaj katkısı bu tür dikenlerde daha küçüktür. Hipokampus veya korteksteki tipik bir uyarıcı piramidal nöron ~10.000 sinapsa sahiptir ve dikenler genellikle yalnızca bir sinaps barındırır. Bu yapılarda diken boyu ~0,5-2µm, genişliği ~0,25-1µm arasında değişir (Kennedy, 2016; Newpher et al., 2018; Basu & Lamprecht, 2018). Şekil 6'da Beyin nöronlarında düz/pürüzsüz ve dikenli postsinaptik iki dendritik dallanma örneği gösterilmiştir.

Şekil 6. Beyin nöronlarında düz/pürüzsüz (A) ve dikenli (B) postsinaptik iki dendritik dallanma örneği.



Kaynak: Meldolesi, 2022

Şekil 6'dan da görüleceği gibi İnhibitör nöronlarda baskın olan düz/pürüzsüz post-sinapslar lif yüzeyinden çıkıntı yapmazken, uyarıcı nöronlarda baskın olan dikenli lifler hücre gövdesinden belirli bir mesafede başlayarak yüksek yoğunlukta dikenli post-sinapslarla kaplıdır.

Dendritik lifler, aksonlarla karşılaştırıldığında daha kısa, enine kesitleri daha kalın ve daha az düzenlidir; hücre gövdesi yakınında başlayıp tüm alana yarı-düzenli aralıklarla dağılan yoğun dallanmalar sergiler ve bu dallanma çeşitli GTPaz formları tarafından büyük ölçüde kontrol edilir. Düz/dikensiz post-sinapslar, nöronal gövdelerinkinden daha az miktarda endoplazmik retikulum, Golgi kompleksi ve endositik sistem organelleri içerir; bu organeller yerel protein sentezi ve taşınmasından sorumludur ve bu organizasyonda hem aktin hem de mikrotübül hücre iskeletleri rol oynar (Meldolesi, 2022).

Bireysel Diken Ultrastrüktürel Çeşitliliği

Aynı dendrit boyunca dahi diken başı hacmi üç büyüklük mertebesinde (0,01-1,5μm³), boyun uzunluğu 0,2-3μm ve minimum boyun çapı 20-500nm arasında değişebilir. Bu çeşitlilik, sinyal bölümlendirmesini şekillendirir; ancak hesaplamalı sinaptik entegrasyon modellerinde nadiren dikkate alınır. 3B bağıntılı ışık-elektron mikroskobu (3D-CLEM) gibi yeni yaklaşımlar, genetik olarak tanımlanmış nöron tiplerinde bu ultrastrüktürel çeşitliliğin bozulmamış devrelerde ölçülmesine olanak tanımaktadır (Gemin et al., 2021).

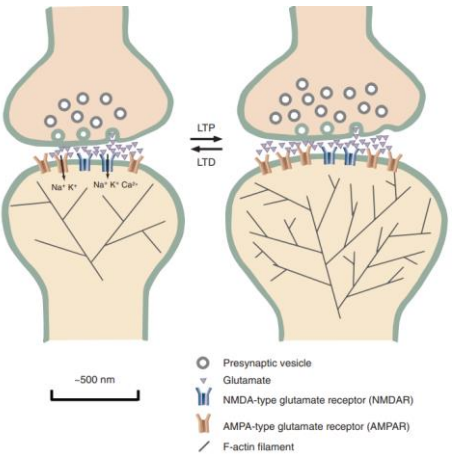
Sinaptik Plastisite: LTP, LTD ve Diken Büyüme-Küçülmesi

Öğrenme ve hafıza, beyinde yeni sinir ağlarının oluşmasını gerektirir. Bu sürecin temel mekanizması, nöronları birbirine bağlayan uyarıcı sinapslardaki değişimlerdir (sinaptik plastisite). Uyarıcı nörotransmiter glutamat, postsinaptik reseptörleri aktive ettiğinde uyarıcı sinaptik iletim gerçekleşir. Aktive olmuş glutamat reseptörlerinden kalsiyum akışı, ya yeni reseptörlerin eklenmesine ve sinapsın güçlenmesine (uzun süreli güçlenme, LTP) ya da reseptörlerin çıkarılmasına ve sinapsın zayıflamasına (uzun süreli depresyon, LTD) yol açar. Sinaptik diken yoğunluğu ve morfolojisi, nöronlar arası bağlantının önemli bir bileşeni olarak nöronal uyarılabilirliği modüle eder (Abate et al., 2018; Kennedy, 2016; Sun et al., 2015).

Öğrenme sırasında presinaptik nörondan aktiviteye bağlı glutamat salınımı, AMPA reseptörlerini aktive eder ve postsinaptik nöronu depolarize eder. Bu depolarizasyon, NMDA reseptöründeki Mg^{2+} blokajını kaldırarak Ca^{2+} girişini artırır; ayrıca voltaj kapılı kalsiyum kanallarını da aktive eder. Sinaps içine giren kalsiyum, kinazları (özellikle CaMKII) aktive eder; bu da hücre iskeleti yeniden düzenlenmesi yoluyla morfolojik değişikliğe, glutamat reseptörlerinin kaçakçılığına ve transkripsiyon faktörleri aracılığıyla

gen ifadesinin düzenlenmesine katkıda bulunur. Ephrin/Eph sinyal yolları da bu süreçlere-nörotransmiter salınımı, AMPAR/NMDAR trafiği ve sitoskeleton aracılı morfogenez- eşlik eder (Basu & Lamprecht, 2018; Dines & Lamprecht, 2016). Şekil 7'de Sinaptik plastisite örneği modellenmiştir.

Şekil 7. Sinaptik plastisite.



Kaynak: Kennedy, 2016

Şekil 7'de AMPA tipi glutamat reseptörleri (sarı) membranı depolarize ederek EPSP üretir. NMDA tipi reseptörler (mavi) ise kalsiyum akışına izin vererek sinaptik plastisiteyi başlatır.

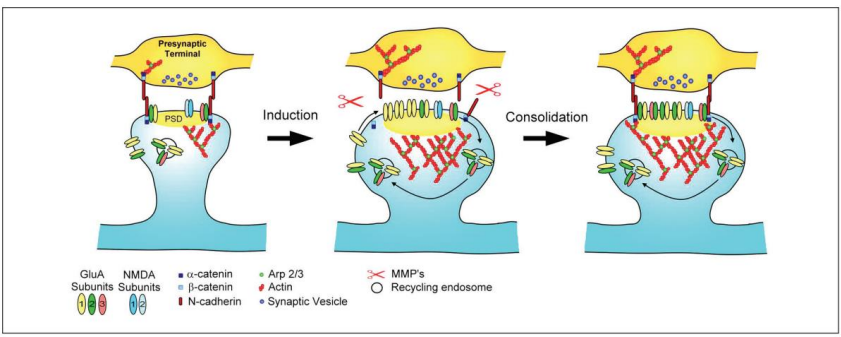
LTP, yeni AMPA reseptörlerinin eklenmesi ve aktin sitoskeletonundaki artışla desteklenen diken başı büyümesine; LTD ise AMPAR sayısında azalma ve diken başı büzülmesine sebep olur.

Yapısal LTP (sLTP) ve Moleküler Mekanizmalar

Fonksiyonel LTP ile ilişkili olduğu düşünülen diken boyutundaki uyaran-bağımlı artış (yapısal LTP, sLTP), kapsamlı biçimde incelenmiştir. Güçlü sinaptik girdi, NMDAR aracılı bir Ca^{2+} akışına yol açar; bu, önce hücre iskeleti değişiklikleri yoluyla diken morfolojisini, ardından AMPAR'ların PSD'ye taşınmasıyla sinaptik

iletimi güçlendirir. sLTP'nin ilk aşamasında diken başı genişler, diken boynu genişleyip kısalır, aktin polimer ağı yeniden düzenlenir ve düz endoplazmik retikulum geçici olarak dikeni kaplar. PSD şekli daha karmaşık hale gelir. Bu fiziksel değişiklikler eş zamanlı gerçekleşmeli ve difüzyonel düzenleme yoluyla moleküler kompozisyonu etkilemelidir (Stratton & Khanna, 2020; Obashi et al., 2021). Şekil 8'de dikenin yapısal değişimiyle birlikte hücre içi değişim modeli gösterilmiştir. Gelişimsel bazal koşullarda dikenler, NMDA reseptörleri ve GluA2 içeren AMPA reseptörleriyle oluşturulur; presinaptik β-katenin ve postsinaptik N-kadherinler bu yapıyı destekler. NMDAR'a bağlı sinaptik güçlenme sonrası, GluA2'den yoksun kalsiyum-geçirgen AMPA reseptörleri geçici olarak sinapsa taşınır ve Rac-Pak-LIM kinaz yolu üzerinden aktin polimerizasyonunu ve diken başı genişlemesini destekler; matriks metaloproteinazlar N-kadherin komplekslerini bölerek yapısal değişikliğe izin verir. Sonunda GluA2 içeren AMPA reseptörleri sinapsı kalıcı olarak güçlendirir (Fortin et al., 2012).

Şekil 8. Aktiviteye bağlı diken genişleme modeli

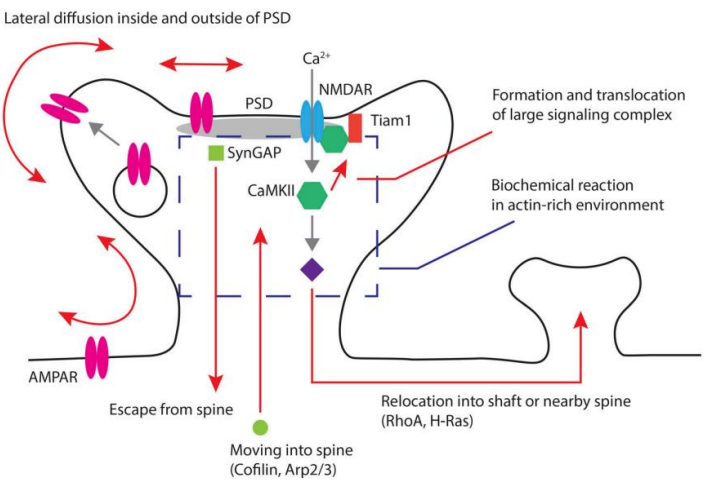


Kaynak: Fortin et al., 2012

Aynı sinaptik girdiye tekrar tekrar maruz kalan bir diken üzerinde iki fotonlu glutamat kafesten-çıkarma teknikleriyle yapılan deneyler, tek bir dikenin seçici olarak uyarılıp morfolojik değişiminin görüntülenebildiğini göstermiştir; bu da yapısal ve

fonksiyonel plastisitenin tek bir dikende ifade edilebileceğini kanıtlamıştır. Genel olarak daha küçük (ince) dikenlerin LTP'ye yönelik daha yüksek bir içsel eğilime sahip olduğu, daha büyük (mantar) dikenlerin ise işlevsel olarak daha baskın ama morfolojik olarak daha dirençli kaldığı gözlemlenmiştir; bu farklılık, kalsiyumun diken boynu boyunca farklı difüzyon özelliklerinden kaynaklanabilir. Daha kalın boyunlu büyük dikenler, kalsiyumun ana dendrite daha az gecikmeyle yayılmasına izin verirken, küçük dikenlerde kalsiyum baş bölgesinde hapsolarak hem in vitro hem in vivo koşullarda daha uzun süreli bir artışa neden olmaktadır (Obashi et al., 2021; Suratkal et al., 2021; Phillips & Pozzo-Miller, 2015). Şekil 9'da sLTP'de önemli olan moleküler hareketler modellenmiştir. Güçlü sinaptik girdi, CaMKII'yi ve akış aşağı sinyal kaskadlarını etkinleştiren NMDAR'lar aracılığıyla bir Ca^{2+} akışına neden olur. Bu, diken morfolojisini düzenleyen hücre iskeleti organizasyonunu ve AMPAR dahil zar proteinlerinin yanal difüzyonunu etkiler. Kofilin ve Arp2/3 kompleksi dikenlerde birikirken, SynGAP ve aktifleştirilmiş RhoA dikenlerden kaçar; bu değişim yakındaki dikenlere sinyal yayılmasını etkiler (Obashi et al., 2021).

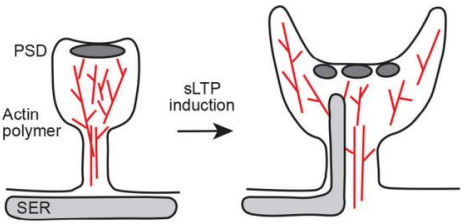
Şekil 9. sLTP'de önemli olan moleküler hareketler



Kaynak: Obashi et al., 2021

Şekil 10’da sLTP'nin indüksiyonundan sonra dikenlerin şekli ve iç mimarisindeki değişiklikler zaman içinde bir ahenk halinde gerçekleşir: diken başı genişler, diken boynu genişleyip kısalır, aktin polimer ağı yeniden düzenlenir ve PSD şekli daha karmaşık hale gelir. Bu fiziksel değişiklikler, sLTP indüksiyonunun kesin bir zamansal göstergesi olarak işlev görür (Obashi et al., 2021).

Şekil 10. sLTP'nin indüksiyonundan sonra dikenlerin şekli ve iç mimarisindeki değişiklikler



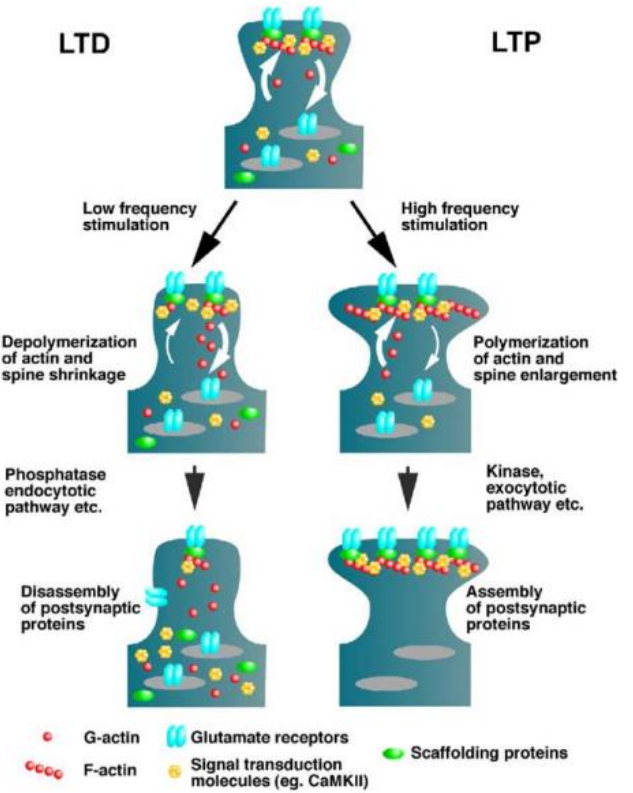
Kaynak: Obashi et al., 2021

Dendritik Diken Geometrisinin Hızlı ve Çift Yönlü Plastisitesi

Dendritik dikenlerin hızlandırılmış gözlemi, diken morfolojisinin çeşitli zaman ölçeklerinde sürekli değiştiğini ortaya koymaktadır. Fifková ve arkadaşlarının öncü elektron mikroskobik çalışması, tetanik stimülasyonu takiben diken başlarının şiştiğini ve saplarının kısaldığını göstermiştir. Bu bulgu, dendritik dikenlerin hızlı yapısal plastisitesini bildiren sonraki görüntüleme çalışmalarıyla detaylandırılmıştır. Yetişkin beyindeki dendritik dikenlerin çoğu, dendrite dar bir boyunla bağlanan genişlemiş bir kafadan oluşur (mantar dikenleri); kısa dikenler boyun eksikliğiyle, filopodial dikenler ise soğanlı kafa eksikliğiyle karakterizedir ve her ikisi de doğum sonrası erken gelişim evrelerinde yaygındır. Daha yakın zamanlarda dallı ve çanak şekilli dikenler gibi yeni diken sınıfları da tanımlanmıştır. Aktin hücre iskeleti bu çeşitliliğin tümünde diken şeklini ve stabilitesini destekleyen temel bileşendir (Hayashi & Majewska, 2005; Zagrebelsky et al., 2020; Gentile et al.,

2022). Şekil 11'de dendritik dikenin hızlı ve çift yönlü yapısal plastisitesi: tetanik stimülasyon sonrası diken başı büyüklüğündeki ve boyun uzunluğundaki değişimlerin zaman seyri gösterilmiştir. (Hayashi & Majewska, 2005).

Şekil 11. Dendritik dikenin hızlı ve çift yönlü yapısal plastisitesi: tetanik stimülasyon sonrası diken başı büyüklüğündeki ve boyun uzunluğundaki değişimlerin zaman seyri.



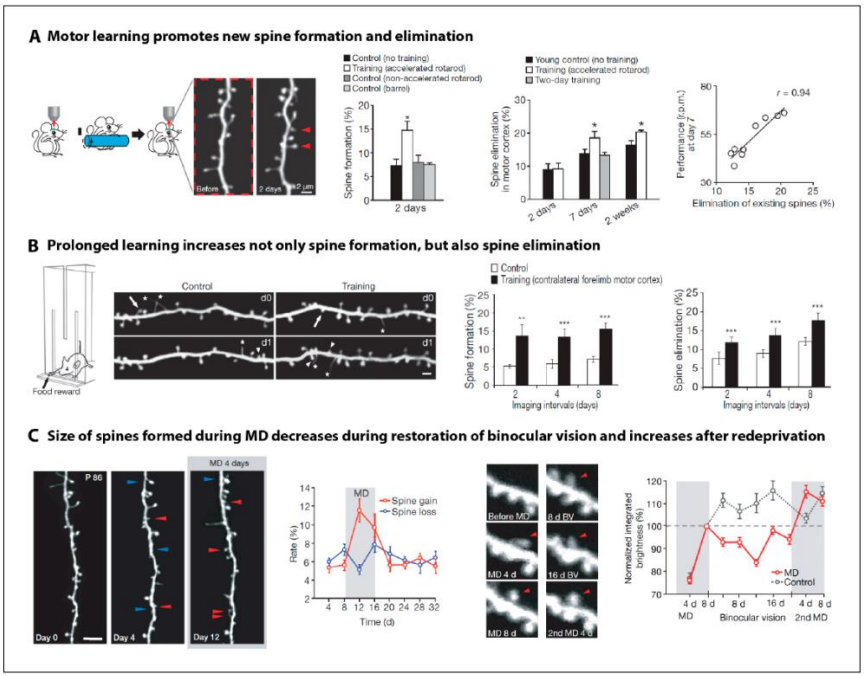
Kaynak: Hayashi & Majewska, 2005

Diken Büyümesi ve Eliminasyonunun Hücresel Mekanizmaları

Çoğu çalışma dendritik dikenlerin büyümesi ve stabilizasyonuna odaklanmış olsa da, diken büzülmesi ve ortadan kaldırılması da öğrenmenin altında yatan nöral devre plastisitesinde

hayati bir rol oynar. Öğrenme sırasında yeni dendritik dikenlerin oluşumuna, önceden var olan dikenlerin elenmesi eşlik eder; öğrenmenin etkinliği, gözlemlenen diken eleme derecesiyle ilişkilendirilmiştir. Örneğin zebra ispinozlarında işitme kaybı diken boyutunun azalmasına yol açmış, monoküler yoksunluk sonrası görsel kortekste kazanılan dikenler binoküler görme geri yüklendiğinde küçülmüştür. Gelişim sırasında da dendritik diken eklenmesini, uygunsuz/fazlalık dikenlerin budandığı bir "sinaptik arıtma" dönemi izler; bu nedenle diken büzülmesi ve eliminasyonu, hem gelişimde hem yetişkin öğrenmede nöral ağların ince ayarı için gereklidir (Stein & Zito, 2019). Şekil 12'de öğrenme deneyimine bağlı diken büzülmesi ve ortadan kaldırılması örnekleri gösterilmiştir.

Şekil 12. Deneyime bağlı diken büzülmesi ve ortadan kaldırılması örnekleri.



Kaynak: Stein & Zito, 2019

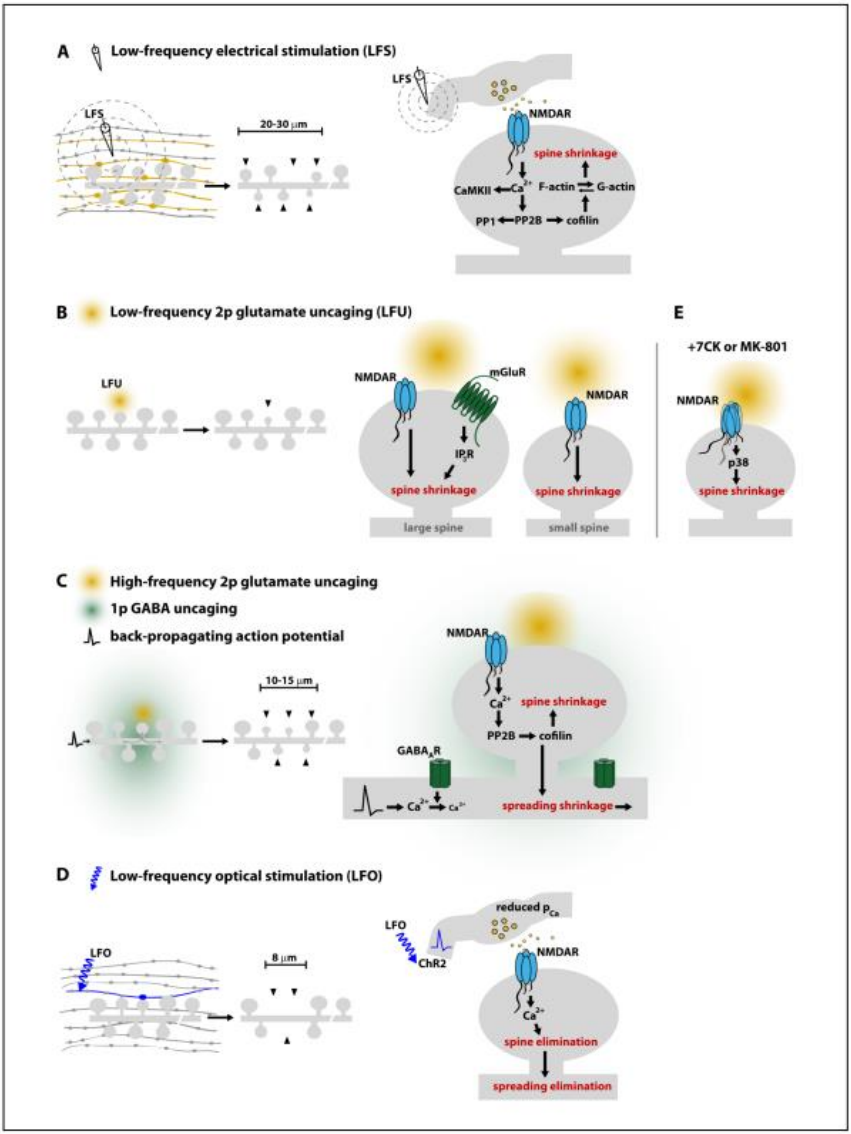
Şekil 12 (A) Rotarod motor eğitimi sırasında motor kortekste yeni diken oluşumu ve eliminasyonu artar; performans artışı, diken eliminasyon yüzdesiyle ilişkilidir. (B) Motor beceri öğrenme paradigmasında günlük diken oluşum/eliminasyon takibi. (C) Monoküler yoksunluk (MD) sonrası binoküler görsel kortekste kazanılan dikenler, binoküler görüşün restorasyonuyla küçülür ve ikinci bir MD ile tekrar büyür.

Uyarana Bağlı (Aktivite-Bağımlı) Büzülme Mekanizmaları

Diken eliminasyonunu yönlendiren mekanizmalara ilişkin öncü çalışmalar, düşük frekanslı stimülasyonun (LFS) dendritik dikenler üzerindeki etkilerini incelemiştir; LFS'nin tetiklediği diken büzülmesi yalnızca uyarıcı elektrota yakın (<30µm) dikenlerde gözlenmiş, uzak dikenler (>90µm) etkilenmemiştir. Bu süreç NMDAR aktivasyonunu ve kalsinörinin (PP2B) aşağı akış Ca^{2+}-bağımlı aktivasyonunu, ayrıca kofilin aracılı F-aktin/G-aktin dengesinin G-aktine kaymasını gerektirir. Bağımsız çalışmalarda, tek bir dikene glutamatın düşük frekanslı kafesten çıkarılması (LFU) yalnızca hedeflenen dikende girdiye özgü büzülmeye yol açarken, komşu dikenler etkilenmemiştir; büyük dikenlerin büzülmesi ayrıca grup I mGluR ve IP3R aktivasyonunu gerektirmiştir.

Şekil 13'te gösterildiği gibi ani-artış zamanlamasına bağlı GABA_A reseptör aktivasyonu ise hem hedef hem de ~10-15 µm çevresindeki komşu dikenlerin büzülmesine yol açarak girdiye özgü olmayan bir mekanizma sergilemiştir. Optogenetik düşük frekanslı stimülasyon ile indüklenen bir başka LTD biçiminde (ICa-LTD) ise büzülme yerine, günler sonra gerçekleşen gecikmeli bir diken eliminasyonu gözlenmiştir (Stein & Zito, 2019).

Şekil 13. NMDAR'a bağlı dendritik diken büzülme ve eliminasyon mekanizmaları.



Kaynak: Stein & Zito, 2019

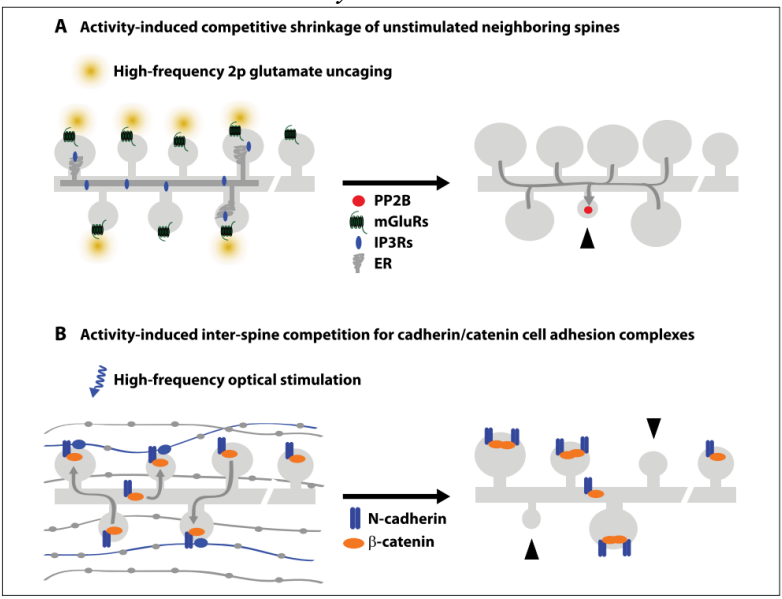
Şekil 13'de (A) Düşük frekanslı elektrik stimülasyonu, NMDAR/PP2B/kofilin yoluyla yerel diken büzülmesine yol açar.

(B) Glutamatın düşük frekanslı kafesten çıkarılması girdiye özgü büzülmeye neden olur; büyük dikenlerin küçülmesi ayrıca mGluR/IP3R aktivasyonu gerektirir. (C) GABA_A aktivasyonu hedef ve komşu dikenlerin PP2B/kofilin bağımlı büzülmesine yol açar. (D) Optogenetik düşük frekanslı stimülasyon, kalsiyum geçicilerinin depresyonunu (ICa-LTD) ve ardından gecikmeli diken eliminasyonunu indükler. (E) p38 MAPK'ya bağlı büzülme, NMDAR iyon akışından bağımsız gerçekleşebildiği gösterilmiştir.

Rekabete Dayalı (Heterosinaptik) Mekanizmalar

Sinaptik ağırlıkların homeostatik düzenlenmesinin nöronal ağları dengede tuttuğu düşünülmektedir. Artan F-aktin polimerizasyonu diken yoğunluğunu artırırken, diken hacmini ve bireysel sinaptik yanıt boyutunu azaltarak toplam sinaptik girdiyi sabit tutar. Şekil 14'te gösterildiği gibi yerel bir dendritik diken kümesinin kafeslenmeden indüklenen yapısal büyümesi, yakındaki uyarılmamış komşu dikenlerin heterosinaptik büzülmesine yol açar; bu, sınırlı yapısal kaynaklar için bir rekabetten ziyade, uyarılmış dikenlerden komşulara yerel sinyal yayılımından kaynaklanır. Astrositler de hücre dışı potasyum, glutamat ve su seviyelerini düzenleyerek sinaps oluşumu ve eliminasyonunun kontrolünde aktif rol oynar (Stein & Zito, 2019; Stratton & Khanna, 2020).

Şekil 14. Dendritik diken büzülmesi ve ortadan kaldırılmasının rekabete dayalı mekanizmaları.



Kaynak: Stein & Zito, 2019

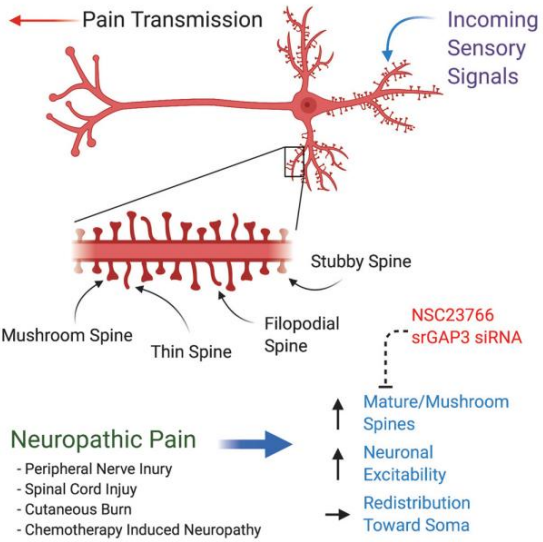
Şekil 14'de (A) Yüksek frekanslı glutamat kafesten çıkarma ile yerel bir diken kümesinin uyarılması, etkinleştirilen dikenleri güçlendirirken komşu uyarılmamış dikenlerin (grup I mGluR/IP3R/PP2B aracılı) büzülmesine yol açar. (B) Presinaptik channelrhodopsin ifade eden aksonların optogenetik stimülasyonu, kaderin/katenin komplekslerinin aktif dikenlere yeniden dağıtılmasına ve ~10 µm yarıçapındaki komşu dikenlerin bu kompleksleri tüketip büzülmesine neden olduğu gösterilmiştir.

Nöropatik Ağrı ve Dikenlerin Yeniden Dağılımı

Duyusal nöronlar, distal dendritik dallarda bulunan uyarıcı dendritik dikenlerden nosiseptif (tepki olarak ortaya çıkan ağrı) girdi alır; soma'da uzamsal ve zamansal toplam meydana gelir ve çıkış akson boyunca bir aksiyon potansiyeli olarak iletilir. Nöropatik ağrı, omuriliğin dorsal boynuzundaki duyusal nöronların dendritik diken

profilinde ortak değişikliklerle sonuçlanır. Şekil 15'te Olgun/mantar dikenlerinin artan yoğunluğu, artan nöronal uyarılabilirlik ve dikenlerin somaya doğru yeniden dağılımı gösterilmiştir. Bu bulgular, diken morfolojisindeki değişikliklerin yalnızca öğrenme/hafıza değil, kronik ağrı gibi patolojik durumlarda da nöronal uyarılabilirliği şekillendirdiğini göstermektedir (Stratton & Khanna, 2020).

Şekil 15. Nöropatik ağrıda dendritik dikenlerdeki yapısal değişiklikler.



Kaynak: Stratton & Khanna, 2020

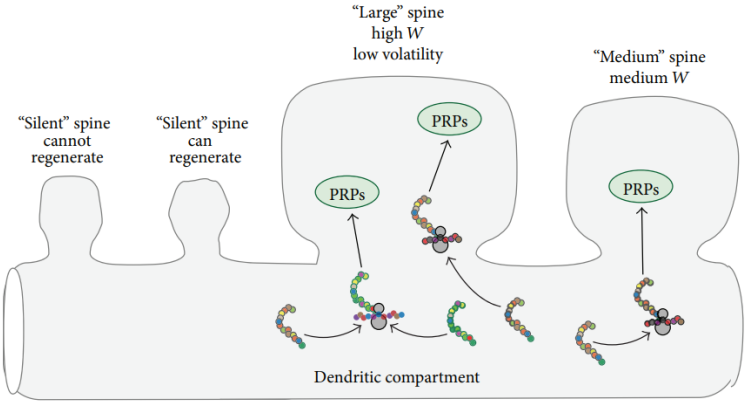
Şekil 15'de Nöropatik ağrıda dendritik dikenlerdeki yapısal değişiklikleri gösterilmiştir. Şekilde Mantar dikenleri olgun, kararlı ve oldukça dallanmış aktin ağlarına sahiptir; ince dikenler geçicidir ve sürekli sinaptik aktivite ile mantar şekline dönüşebilir. Nöropatik ağrı, olgun/mantar dikenlerin artan yoğunluğu ve dikenlerin somaya doğru yeniden dağılımıyla karakterizedir

Öğrenme, Bellek ve Diken Kararlılığının Matematiksel Modelleri

Anıların yıllarca nasıl korunabildiği, nörobilimin merkezi sorularından biridir. Bazı modeller, biyokimyasal çift-kararlılığın (bistabilite) güçlü sinapsları koruduğunu varsayar; ancak bu, sinaptik ağırlığın iki modlu (bimodal) bir dağılım göstermesini gerektirirken, gözlenen dendritik diken hacmi verileri tek modlu dağılımlar sergiler. Bu nedenle modellerin hem tek modlu dağılımları hem de uzun süreli hafıza kalıcılığını eş zamanlı simüle edebilmesi gerekir. Diken hacmi; PSD boyutu, postsinaptik AMPA reseptörü sayısı ve EPSC genliği ile yaklaşık orantılı olduğundan, hacim değişimlerinin LTP/LTD için bir vekil (proxy) işlevi görebileceği varsayılmaktadır (Smolen, 2015).

Bu çerçevede geliştirilen fenomenolojik bir modelde, LTP (diken büyümesi) ve LTD (diken büzülmesi) rekabet eden süreçler olarak ele alınır. Her sinapsın günlük ağırlık değişimi, önceki ağırlıkla yaklaşık orantılı bir Gauss rastgele değişkeni ile yönetilir ve büyük sinapsların ağırlıklarının daha az dalgalanması için bir volatilite faktörü eklenir -bu, büyük sinapsların aylarca sabit kalabilmesi için gereklidir. Model, kümelenmiş plastisite hipotezini destekler: bir sinaps kümesinde ne kadar çok güçlü sinaps varsa, o kümede yeni LTP için o kadar az kaynak (yerel mRNA/protein) kalır. Simülasyonlar, büyük ağırlıklı bir sinaps alt kümesinin ~2 yıl boyunca ortalama ağırlığını koruyabildiğini, dolayısıyla kararlı aktif sinaps kümelerinin uzun süreli bir hafıza (engram) modeli olarak yıllarca sabit kalabileceğini göstermiştir (Smolen, 2015). Şekil 16'da sinaptik kümelemede dikenlerin birbirine olan etkisi gösterilmiştir. Yakın komşu dikenler bu süreçten etkilenirken uzaktaki dikenler etkilenmemektedir.

Şekil 16. Anahtar model öğelerinin şematik gösterimi.



Kaynak: Smolen, 2015

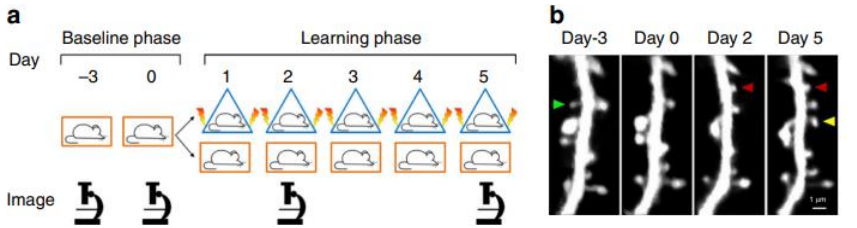
Şekil 16'da gösterildiği gibi; iki küçük (sessiz) dikene karşılık gelen sinapslar, daha büyük (aktif) dikenlere bitişiktir. Büyük sinapsların yakınındaki ribozomlara daha büyük bir mRNA/protein (PRP) akışı olduğu varsayılır; bu kaynak yakalama, kümedeki diğer sinapsların büyümesi için mevcut kaynağı azaltır - bir kümede daha fazla sinaps güçlendikçe ortalama LTP genliği azalır

Diken Görüntüleme Teknikleri ve Deneysel Yaklaşımlar

Floresan/ışıkla düzenlenen proteinlerle birleştirilmiş iki foton mikroskopisi, canlı dokuda diken yapısal plastisitesinin in vivo veya ex vivo olarak uzunlamasına izlenmesini ve altta yatan moleküler mekanizmaların incelenmesini mümkün kılmıştır (Borovac et al., 2018).

Örneğin, Thy1-YFP-H farelerinde retrosplenyal kortekste (RSC) dikenleri görüntülemek için in vivo iki foton mikroskopisi, 5 günlük bir bağlamsal korku koşullandırma (CFC) protokolüyle birleştirilmiştir. Öğrenme öncesi diken devir hızındaki bireysel farklılıkların, sonraki bağlamsal öğrenme ve hafıza seviyeleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur, Şekil 17 (Frank et al., 2018).

Şekil 17. Eğitim öncesi dendritik diken devri ve öğrenmeyle birlikte oluşan diken kümelenmesi, bağlamsal öğrenme ile ilişkilidir. Kayıp bir diken (yeşil), kazanılan bir diken (kırmızı) ok başıyla gösterilir; 5. günde yakın mesafede kazanılan ikinci bir diken (sarı ok ucu) bir küme oluşturur.



Kaynak: Frank et al., 2018

Elektron mikroskobu (EM) tabanlı sinaptoloji, sinaptik morfolojinin sistematik görselleştirilmesi için altın standart kabul edilir; bireysel bir sinaptik profilin tam üç boyutlu rekonstrüksiyonu, sinaptik iletimi şekillendiren parametrelerin kesin nicelleştirilmesi için gereklidir. Son yıllarda, geleneksel ışık mikroskobunun kırınım bariyerini aşan süper çözünürlüklü mikroskoplar (örn. SIM), canlı preparatlarda dikenlerin yüzey geometrisini görüntülemek için giderek daha güçlü araçlar haline gelmiştir (Parajuli & Koike, 2021). Modelleme ile çoklu görüntüleme yöntemlerinin birleştirilmesinin, hücre altı bileşenlerin mimarisinin sinapsların dinamik davranışını nasıl etkilediğine dair anlayışımızı derinleştireceği öngörülmektedir (Obashi et al., 2021).

Dendritik Diken Bozuklukları ve Hastalık İlişkileri

Bilgi işleme ve üst düzey bilişsel görevler, sinaptik bağlantıların yeniden biçimlendirilmesi, kazanılması veya kaybedilmesi yeteneğine dayanır. Zeka geriliği, Rett sendromu ve otizm gibi birçok yüksek bilişsel bozukluk anormal diken morfolojisiyle ("diken disgenezisi") ilişkilendirilmiştir; bu nedenle dendritik dikenlerin olgunlaşmasını ve plastisitesini düzenleyen mekanizmaların anlaşılması, öğrenme ve hafıza dahil daha yüksek

beyin fonksiyonlarını kavramak için temel önemdedir (Boros et al., 2019; Fortin et al., 2012; Phillips & Pozzo-Miller, 2015).

Alzheimer ve Parkinson Hastalıkları

Alzheimer hastalığında (AD) sinaptik değişiklikler, plastisite, öğrenme ve hafıza kusurlarını takip eden presinaptik vezikül birikimine yol açar; ancak diken yapılarının yeniden modellenmesi, sinapsları bilişsel esneklikle koruyan olası bir mekanizma olarak öne çıkar. AD ile yaygın olarak ilişkilendirilen bir protein değişikliği, mikrotübüllerden ayrılıp sitoplazma boyunca (dikenler dahil) yeniden dağılan hiperfosforile tau'dur; bu yanlış-lokalizasyon yalnızca AD'de değil diğer tauopatilerde de görülür ve tau şu anda yeni tedaviler için umut verici bir hedef olarak kabul edilmektedir. Dendritik diken kaybı, AD hastalarının beyinlerinde gözlemlenebilen en erken yapısal değişikliklerden biridir ve kaybın miktarı bilişsel gerilemeyle yakından ilişkilidir; artan oligomerik amiloid-β (Aβ) seviyeleri, NMDAR aracılı hızlı sinaptik depresyona ve diken eliminasyonuna yol açar. Bu süreçte kaspaz-3'ün yerel, apoptotik olmayan bir işlevi tanımlanmıştır: BAD-BAX kaskadı ve mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözeneği aracılığıyla aktive olan kaspaz-3, diken büzülmesi ve eliminasyonunu tetikler; bu yolun inhibisyonu Aβ kaynaklı diken kaybını engellemektedir. Ayrıca Aβ oligomerleri, PirB/LilrB2 reseptörlerini bağlayarak korteks ve hipokampusta sinaps yoğunluğunun düzenlenmesine katkıda bulunur (Stein & Zito, 2019; Meldolesi, 2022; Walker et al., 2021; Walker & Herskowitz, 2021).

Parkinson hastalığına, substantia nigra'daki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu neden olur; bunu striatumdaki orta dikenli nöronlarda (MSN) ikincil dendritik budama ve diken kaybı izler. Dopaminin terapötik uygulaması, dikenlerin ve uzun vadeli motor komplikasyonların iyileşmesine yol açmıştır; bu nedenle Parkinson hastalığının gelişimine, sinapsların büyümesini ve işlevini kontrol

eden mekanizmalardaki bir anormallik eşlik eder (Meldolesi, 2022; Parajuli et al., 2020).

Depresyon ve Şizofreni

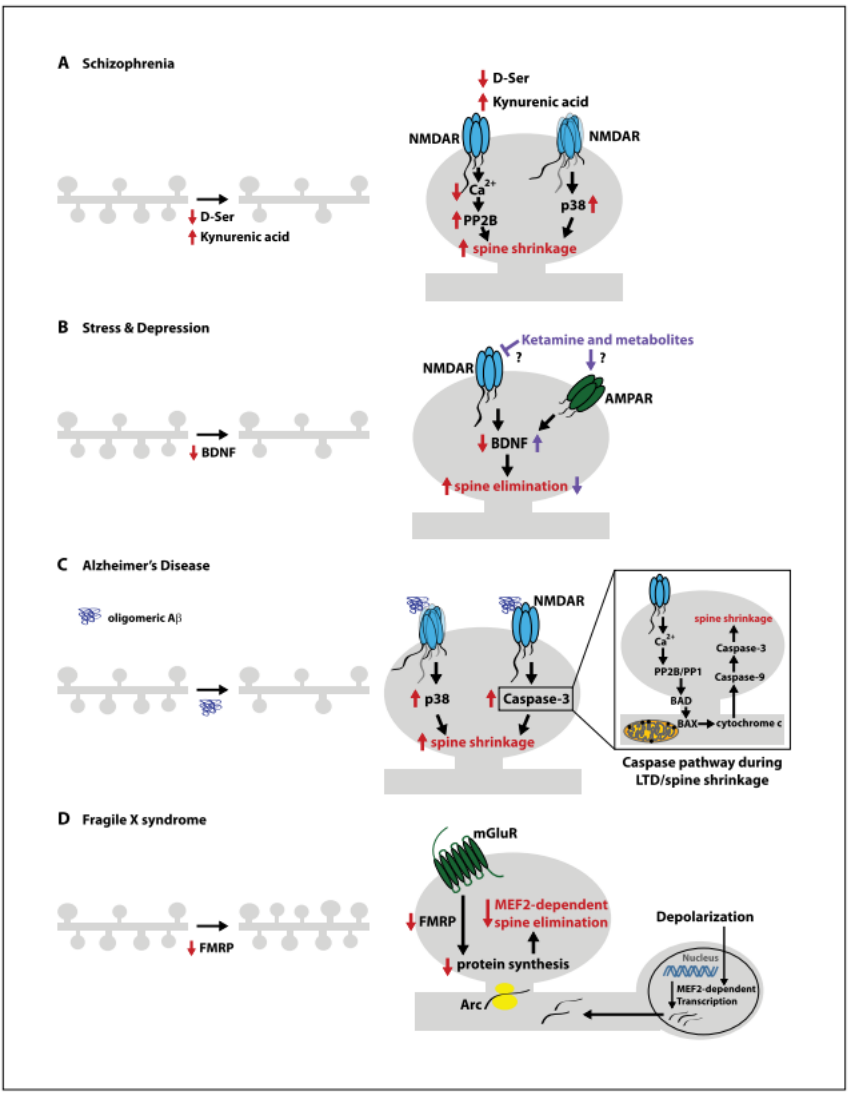
Depresif bozuklukta artan kanıtlar, sinaptik proteinlerin (sinapsin, mikrotübül-ilişkili protein, AMPAR alt birimleri) azalmış gen ifadesini, dendritik atrofiyi ve hipokampusun CA1/dentat girus bölgelerinde piramidal nöron retraksiyonunu göstermektedir. Kronik stres, medial prefrontal kortekste (mPFC) apikal dendrit uzunluğu ve dal sayısının azalmasına, katman V piramidal nöronlarda diken yoğunluğu ve diken başı çapının düşmesine yol açar; bu etkiler hipokampus için bildirilenlere benzerdir. NMDAR antagonisti ketamin, muhtemelen inhibitör sinapslardaki NMDAR'ları bloke ederek disinhibisyona ve ardından artan BDNF salınımı ile mTOR-bağlı yeni diken oluşumuna yol açarak stres kaynaklı diken kaybını hızla tersine çevirebilmektedir (Leem et al., 2020).

Şekil 18 ve Şekil 19'da gösterildiği gibi şizofrenide, hipokampus dahil belirli kortikal bölgelerde dendritik diken yoğunluğu ve boyutu azalır. NMDAR hipofonksiyonu şizofreni etiyolojisine dahil edilmiştir. Hastalarda gerekli NMDAR yardımcı agonisti D-serin düzeyleri azalmış, endojen antagonist kinürenik asit düzeyleri ise artmış bulunmuştur. D-serine sınırlı erişim, reseptör boyunca Ca^{2+} akışını azaltarak Ca^{2+}-bağımlı sinaptik stabilizasyon yollarını diken büzülmesine ve sinaptik depresyona kaydırabilir (Stein & Zito, 2019).

Şekil 18'de dendritik diken büzülmesi ve hastalıkta eliminasyon mekanizmaları gösterilmiştir. Şekilde gösterildiği gibi; (A) Şizofrenide azalmış D-serin/artmış kinürenik asit, NMDAR aracılı Ca^{2+} akışını azaltarak diken büzülmesine yol açar. (B) Stres kaynaklı depresyonda ketamin, NMDAR inhibisyonu yoluyla BDNF/mTOR-bağlı yeni diken oluşumunu tetikleyerek diken kaybını tersine çevirir. (C) Alzheimer hastalığında artan Aβ, kaspaz-3 aracılı diken

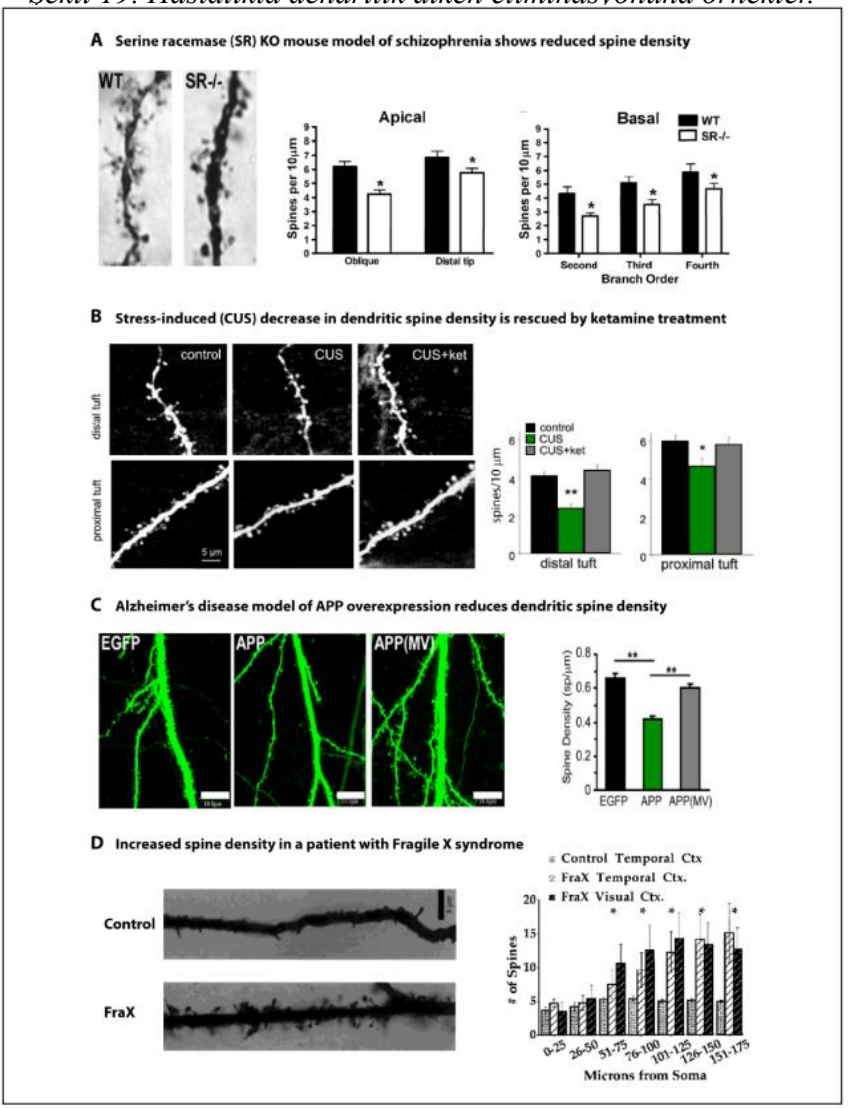
eliminasyonuna yol açar. (D) Fragile X sendromunda FMRP kaybı, olgunlaşmamış diken eliminasyon mekanizmalarını bozarak diken yoğunluğunun artmasına neden olur.

Şekil 18. Dendritik diken büzülmesi ve hastalıkta eliminasyon mekanizmaları.



Kaynak: Stein & Zito, 2019

Şekil 19. Hastalıkta dendritik diken eliminasyonuna örnekler.



Kaynak: Stein & Zito, 2019

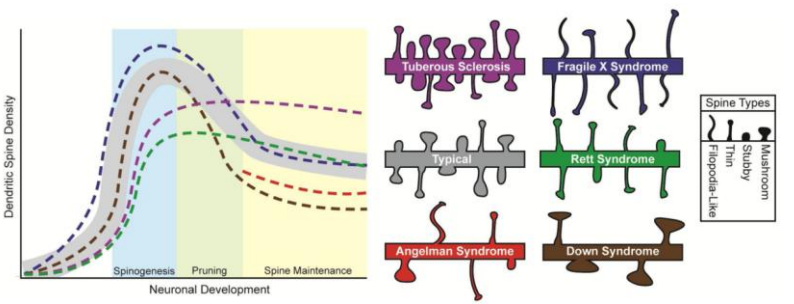
Şekil 19'da gösterildiği gibi; (A) Serin rasemaz (SR) KO farelerinde apikal ve bazal dendritlerde azalmış diken yoğunluğu. (B) Kronik öngörülemeyen stres (CUS), diken yoğunluğunu azaltır; bu etki ketamin tedavisiyle tamamen geri döner. (C) Amiloid öncü

proteininin (APP) aşırı ekspresyonu ve müteakip Aβ üretimi diken yoğunluğunu azaltır. (D) Fragile-X hastalarında görsel ve temporal korteks apikal şaftlarında diken yoğunluğu, kontrol deneklere kıyasla artmıştır

Nörogelişimsel Bozukluklar

Gelişmekte olan beyinde dendritler önce dikenlerden yoksun gelişir; filopodia, sinaptogenez döneminde ortaya çıkar ve yakındaki aksonlarla sinaps oluşturarak dendritik dikenlere dönüşür. Doğum sonrası erken dönemde oluşan dikenlerin kabaca %50'si, ergenlikte gerçekleşen budama sürecinde ortadan kaldırılır. Otizm spektrum bozukluğu (ASD), zeka geriliği, Down sendromu, Angelman sendromu, Rett sendromu, kırılgan X sendromu ve tüberoz skleroz gibi birçok nörogelişimsel bozuklukta bu nörogelişimsel aşamalarda (spinogenez, budama, bakım) karakteristik diken yoğunluğu ve morfoloji sapmaları gözlenir (Tablo 2) (Zhao et al., 2018; Nelson & Alkon, 2015; Meldolesi, 2022; Phillips & Pozzo-Miller, 2015). Şekil 20'de Nörogelişimsel bozukluklarda dendritik dikenlerin karakterizasyonu gösterilmiştir.

Şekil 20. Nörogelişimsel bozukluklarda dendritik dikenlerin karakterizasyonu.



Kaynak: Phillips & Pozzo-Miller, 2015

Şekil 20'de gösterildiği gibi; tipik gelişimde (gri) dikenler erken gelişimde oluşur, ergenlikte seçici olarak budanır ve

yetişkinlikte korunur. Farklı bozukluklar (ARD), bu üç aşamada (spinogenez, budama, bakım) farklı yoğunluk ve morfoloji profilleri sergiler.

Tablo 2'de Nörogelişimsel bozuklukların diken yoğunluğu ile ilişkisine dair bazı akademik çalışmalar gösterilmiştir. Elde edilen bulgular bu tür bozuklukların dikenlerin davranışı ile çok yakın ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 2. Nörogelişimsel bozuklukların diken yoğunluğu/morfolojisi ile ilişkisini araştıran bazı çalışmalar.

Bozukluk	**Diken Yoğunluğu / Morfoloji Bulgusu**	**Kaynak**
Otizm Spektrum Bozukluğu	Kromatin yeniden modellemesi, sinaps ve Wnt/β-katenin sinyal genlerinde de novo mutasyonlar; diken proteomunda ve topografyasında değişiklik, sinaptik bağlantılarda telafi edici artış.	(Meldolesi, 2022)
CNT4 ile ilişkili modeller	Azalan diken yoğunluğuna bağlı uyarıcı sinaps azalması; uygun diken oluşumu için CNT4 gereklidir.	(Meldolesi, 2022)
Down Sendromu	Fetal dönemde tipik diken sayısı; 4 aylıktan sonra neokorteksde tipik seviyelerin altına düşüş; kalan dikenler atipik olarak uzun/büyük başlı (bozulmuş diken olgunlaşması, aşırı budama).	(Phillips & Pozzo-Miller, 2015)
Angelman Sendromu	Maternal UBE3A eksikliği olan fareler (UBE3Am−/p+); ataksi, motor bozukluk, hipokampal öğrenme/hafıza bozukluğu; ~%20-30 odyojenik nöbet.	(Phillips & Pozzo-Miller, 2015)
Rett Sendromu	Düşük diken yoğunluğu ve korteks/hipokampusta azalmış mantar-tipi diken oranı (atipik morfoloji); fare modellerinde hem LTP hem LTD bozukluğu.	(Phillips & Pozzo-Miller, 2015)
Kırılgan X Sendromu	Diken yoğunluğu raporları tutarsız (bazı çalışmalarda tipik, bazılarında artmış); olgunlaşmamış diken eliminasyon	(Stein & Zito, 2019; Phillips &

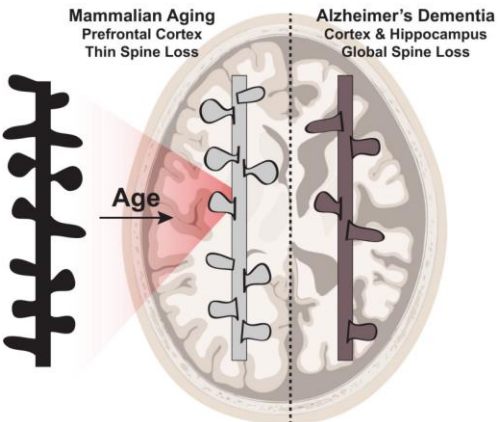
	mekanizmaları (FMRP kaybı, MEF2/Arc mRNA yolunun bozulması) nedeniyle genel eğilim artmış yoğunluk.	Pozzo-Miller, 2015)
Tüberoz Skleroz	Bozulmuş erken faz LTP ve mGluR-bağımlı LTD; hipokampal bağımlı öğrenme ve sosyal etkileşim bozukluğu; diken disgenezisi bulguları kısmen çelişkili.	(Phillips & Pozzo-Miller, 2015)

Kaynak: Yazar tarafından oluşturulmuştur

Yaşlanma ve Bilişsel Dayanıklılık

İnsanlar ve insan-dışı primatlar, çalışma belleği ve bilişsel esnekliği içeren görevlerde dorsolateral prefrontal kortekse bağlı yaşa bağlı bir düşüş sergiler. Yaşa bağlı belirgin bir nöron kaybı gözlenmediğinden, bu gerilemenin dendritik diken yoğunluğu ve morfolojisindeki ince değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu hipotez, insanlarda, insan-dışı primatlarda ve sıçanlarda prefrontal kortekste yaşla birlikte gözlenen diken kaybıyla desteklenmektedir (Şekil 21)(Walker & Herskowitz, 2021).

Şekil 21. Memeli yaşlanmasında ve Alzheimer hastalığı demansında dendritik diken kaybı.

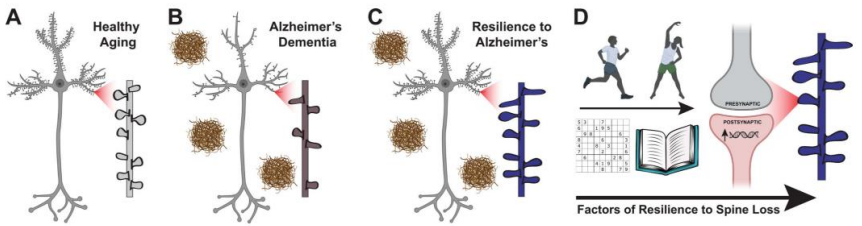


Kaynak: Walker & Herskowitz, 2021

Şekil 21'de gösterildiği gibi; yaşa bağlı belirgin nöron kaybı görülmediğinden, bilişsel gerileme muhtemelen prefrontal kortekste ince diken azalması dahil dendritik diken yoğunluğu kaybından kaynaklanır

Amiloid-β ve tau'nun AD patofizyolojisindeki rolüne rağmen, sinaps veya diken kaybı bilişsel bozulmayla en güçlü korelasyonu gösteren faktördür; bu da esnek (dirençli) bireylerin AD patolojisiyle diken plastisitesi yoluyla başa çıktığı hipotezini desteklemektedir (Şekil 22) (Walker & Herskowitz, 2021).

Şekil 22. Dendritik dikenler ve Alzheimer hastalığı patolojisine karşı bilişsel dayanıklılığı etkileyen faktörler.



Kaynak: Walker & Herskowitz, 2021

Şekil 22'de dendritik dikenler ve Alzheimer hastalığı patolojisine karşı bilişsel dayanıklılığı etkileyen faktörler gösterilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi; (A) Sağlıklı yaşlanmada piramidal nöron. (B) AD demansında amiloid-β plakları çevresinde diken kaybı. (C) Bilişsel dayanıklılıkta diken korunumu ve uzaması. (D) Egzersiz, zihinsel aktivite ve PSD gen transkripsiyonu gibi faktörler diken yoğunluğunun korunmasına katkıda bulunur

Bilgi Kaydı, İşleme ve Kısa/Uzun Dönem Bellek Yapısı

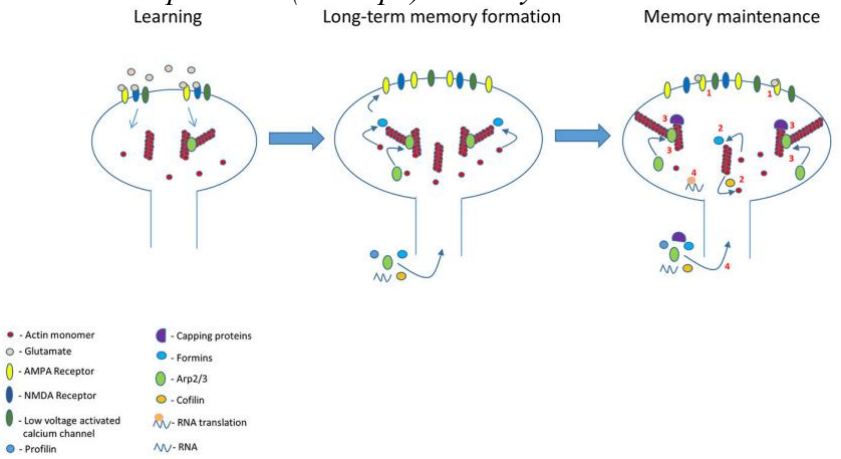
Sinyal yolları, hücre altı süreçleri değiştiren efektörlere bilgi aktarımını sağlarken aynı zamanda bu bilgiyi işler; bağlı sinyal molekülleri ağı, gelen sinyalin genliğini ve süresini "tanıyarak" uygun güç ve süreye sahip bir çıkış sinyali üretir. Bu hesaplama yeteneği, hücreye karar verme (örn. homeostatik dengeyi koruma ya

da farklılaşma/bölünmeye yönelme) kapasitesi kazandırır (Azeloglu & Iyengar, 2015). Sinaptik plastisiteyle ilişkili birincil değişiklikler -yeni dikenlerin oluşumu ve mevcut dikenlerin şeklindeki değişimler- sinyali bölümlere ayıran işlevsel hesaplama yapılarıdır. Nöron içinde bilgi depolamak için gereklidirler ve düzenleyici proteinleri kronik nöropatik ağrı gibi durumlar için potansiyel tedavi hedefleri haline getirirler (Stratton & Khanna, 2020).

Uzun süreli hafızanın (LTM) oluşumu, nöral iletim ve morfolojideki modifikasyonlarla üretilen sinaptik etkinlik değişikliklerini içerir; ancak bu değişikliklerin altında yatan proteinlerin yarı ömrü genellikle saat-gün mertebesinde olduğundan, hafızanın nasıl uzun süre korunduğu açık değildir. Bağlamsal korku koşullanması, hipokampal CA1 ve anterior singulat kortekste diken yoğunluğunda artışa neden olur. Dikenlerin kültür hipokampal dilimlerinde ve in vivo kortekste yıllarca stabil kaldığı gösterilmiştir.

Diken stabilitesi uzun süreli hafıza kalıcılığıyla ilişkilidir - örneğin bir ön ayak-uzatma görevi eğitiminden sonra oluşan yeni dikenler, sonraki eğitim seanslarıyla tercihen stabilize olur ve bu dikenlerin sonradan büzülmesi hafızanın silinmesine yol açar. Aktin hücre iskeletinin ve düzenleyici proteinlerinin, diken morfogenezi ve stabilizasyonu yoluyla hafıza konsolidasyonu ve bakımında rol oynadığı düşünülmektedir (Sekeres et al., 2017; Basu & Lamprecht, 2018; Dines & Lamprecht, 2016). Şekil 23'te öğrenme sürecinde dikenlerin yapısal değişimleri gösterilmiştir.

Şekil 23. Öğrenme sırasında glutamat ve diğer sinaptik reseptörlerin (örn. Eph) aktivasyonunun etkisi.



Kaynak: Basu & Lamprecht, 2018

Şekil 23'de öğrenme sırasında glutamat ve diğer sinaptik reseptörlerin (örn. Eph) aktivasyonu gösterilmiştir. Diken morfolojisi ve hafıza oluşumunda değişikliklere yol açan yeni aktin hücre iskeleti birikimine neden olur. Bu aktin yapısı; (1) devam eden reseptör aktivasyonu, (2) dengeli polimerizasyon/depolimerizasyon oranı, (3) kapak proteinlerinin dallanma noktalarını kontrolü ve (4) aktin düzenleyici protein seviyelerinin stabilizasyonu yoluyla hafıza dikenlerinde korunur

Öğrenme, hafıza izinin (engram) yalnızca orijinal haliyle sabitlenmediğini, aksine her geri çağırma ile "birleştirme" (rekonsolidasyon) yoluyla güncellenen gelişen bir süreç olduğunu göstermektedir. Deneyimlenmiş bir olayın uzun süreli hafıza olarak saklanması için beyinde bir dizi nöron içindeki sinaptik bağlantılar şeklinde fiziksel bir "hafıza izi" oluşması gerekir; bu, nöronal depolarizasyon ve hücre içi Ca^{2+} akışını gerektirir. Öğrenme tamamlandığında bellek izi stabilize olur ve protein sentezi inhibisyonuna karşı daha az duyarlı hale gelir; ardından, beyindeki nöronal ağlarda yeni sinaptik bağlantılar kurmayı içeren çok daha

uzun bir sistem-konsolidasyonu sürecine (dağıtılmış hafıza izleri) dönüşür (Sekeres et al., 2017).

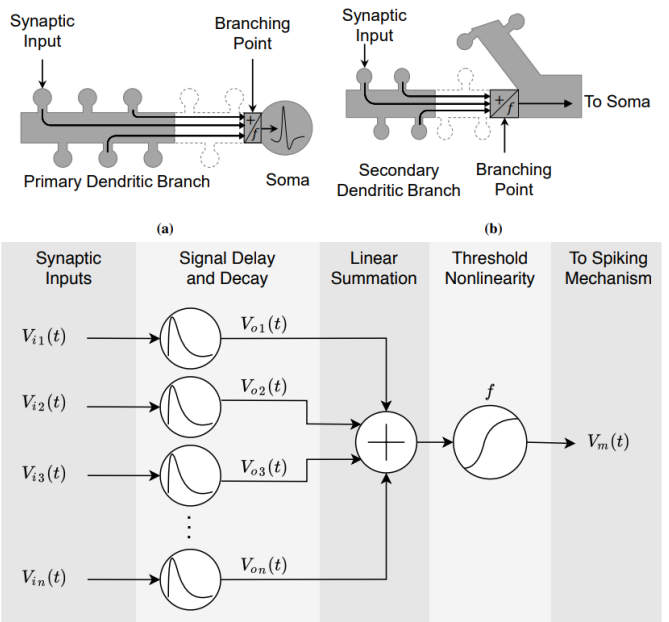
Diken Büyümesi ve Dendritik İşlevin Hesaplamalı Modellenmesi

Modelleme çalışmaları, dendritik dikenlerin kümelenmiş yapısal esnekliğinin kortikal devrelerde etkin bir bilgi depolama mekanizması olduğunu göstermektedir. Bellek depolama işlemlerinin nöron, dendrit ve diken düzeylerinde eş zamanlı yürüdüğü, dikenlerin ise mevcut sinapsların ağırlık değişikliklerinin ötesinde bellek kapasitesini genişletmek üzere oluşup ortadan kalkan dinamik yapılar olduğu öne sürülmektedir (Frank et al., 2018).

Dendritik Alt Birim Modelleri ve Hodgkin-Huxley (HH) Formalizmi

Hesaplamalı modellerde uyarıcı nöronlar, somatik bir sivri-uç (spike) birimi ile doğrusal olmayan sinaptik entegrasyon, dendritik sivri uç başlatma ve bölmelere ayrılmış plastisite yeteneğine sahip, birbirinden bağımsız dendritik alt birimlerden oluşan çok katmanlı yapılar olarak temsil edilir. Dendritik kafalara giren sinaptik girdiler, şaft boyunca yayılırken pasif ve aktif mekanizmalara bağlı olarak zayıflama, büyütme, filtreleme ve gecikmeye uğrar. Eş zamanlı aktivasyon sırasında bir girdinin katkısı, komşu girdilerin itici kuvvetleriyle ve giriş noktaları arasındaki uzaklıkla etkileşir; somaya ulaşan toplam itici kuvvet eşiği aştığında bir aksiyon potansiyeli (AP) üretilir. Onlarca yıllık çalışmaya rağmen, dendritlerin sinaptik girdileri bilgi taşıyan sivri-uç modellerine nasıl entegre ettiğine dair birleşik bir anlayış hâlâ eksiktir (Lorenzo et al., 2022). Şekil 24'te dendritik dallara gelen sinaptik girişlerin dendrit içerisinden geçerek toplanarak somaya ulaştığı gösterilmiştir.

Şekil 24. Birincil ve ikincil dentritik dallanmalara gelen sinaptik girdilerin toplanarak Soma'ya iletilmesi.



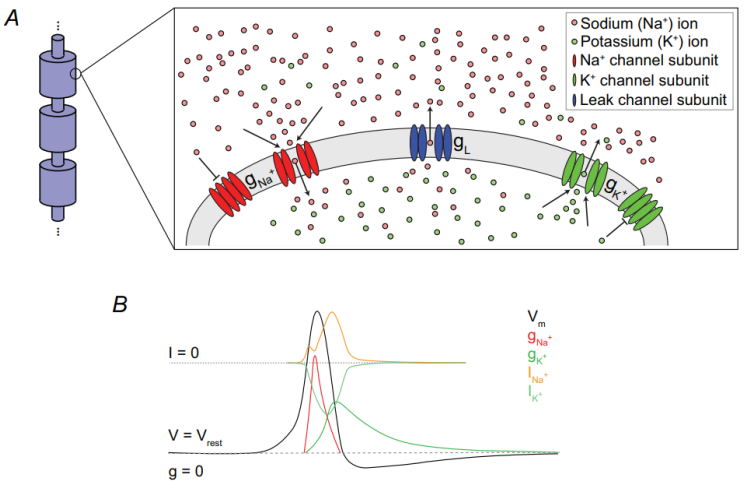
Kaynak: Lorenzo et al., 2022

Şekil 24'de gösterildiği gibi her bir dendritik dal, bağımsız bir hesaplama alt birimidir. Sinaptik girdiler dendritik boyun yoluyla şafta girer; dendritik entegrasyon ve dönüşüm dallanma noktasında gerçekleşir. Eşdeğer dendritik soyutlamada, zaman-sürekli sinaptik girdiler (Vin(t)) doğrusal olarak entegre edilir ve eşikleme işlevine gönderilerek AP üretimi için somatik bölmeye iletilir.

Hodgkin-Huxley (HH) biçimciliği, 1952'de Alan Hodgkin ve Andrew Huxley'in kalamar (Loligo) dev aksonu üzerindeki deneylerine dayanarak geliştirdiği, aksiyon potansiyelinin oluşumu ve yayılımına ilişkin matematiksel bir modeldir ve yetmiş yıldır hesaplamalı nörobilimin temel taşı olmaya devam etmektedir. Model, hücre zarını üç iletkenlik türü (sodyum, potasyum, sızıntı) ile temsil eder; sodyum ve potasyum iletkenlikleri voltaja bağlı geçiş değişkenleriyle tanımlanır. HH modeli, Wilfrid Rall'in kablo

teorisini tek nöronlara uygulayan öncü çalışmasından günümüzün biyofiziksel olarak gerçekçi, yeniden yapılandırılmış nöron morfolojili modellerine kadar uzanan bir temel oluşturmuştur. Sinaptik plastisiteye sahip HH tabanlı modellerin temel avantajı, sinaptik ve iyonik mekanizmaların biyolojik olarak makul, ayrıntılı kontrolüne izin vererek dendritik morfolojinin ve girdi yapısının plastisiteyi nasıl etkilediğine dair deneysel olarak doğrulanabilir sonuçlar üretebilmesidir (Petousakis et al., 2022). Şekil 25'te Hodgkin-Huxley modelinin işlevinin görsel temsili, iyon kanallarının davranışı ve oluşan zar gerilimi gösterilmiştir.

Şekil 25. Hodgkin-Huxley modelinin işlevinin görsel temsili.



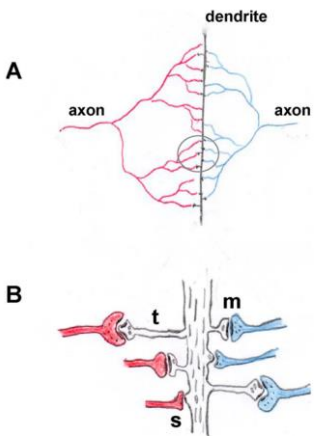
Kaynak: Petousakis et al., 2022

Şekil 25'de Hodgkin-Huxley modelinin işlevinin görsel temsili üzerinde; (A) Kuplaj iletkenlikleriyle bağlanan silindirik bölmelerden oluşan basit bir akson modeli; sodyum (kırmızı), potasyum (yeşil) ve sızıntı (mavi) kanalları elektrokimyasal gradyana göre iyon akışına izin verir. (B) Bir aksiyon potansiyeli (AP) sırasında sodyum ve potasyum iletkenlik/akım izleri: AP'nin yükselen fazından sodyum, bozunma fazından ve ardından gelen hiperpolarizasyondan potasyum akımı sorumludur

Diken Tipi Popülasyon Modeli: Kalsiyuma Bağlı Faz Geçişleri

Deneysel bulgular, dikenlerin ana dendritten bağımsız olarak kalsiyum konsantrasyonunu düzenleyen bölmeler olduğunu ve orta düzeyde kalsiyumun diken uzamasına, daha yüksek konsantrasyonların ise büzülmeye yol açtığını göstermektedir. Şekil 26'da gösterildiği gibi bu ilişkiyi temel alan bir modelde, kısa/mantar/ince diken tiplerinin popülasyon yoğunlukları ayrı ayrı izlenir ve dendrit boyunca herhangi bir noktada birden fazla diken tipinin bir arada bulunmasına izin verilir (Rouhani et al., 2021).

Şekil 26. Bir dendritik dala aksonal girdi modeli.



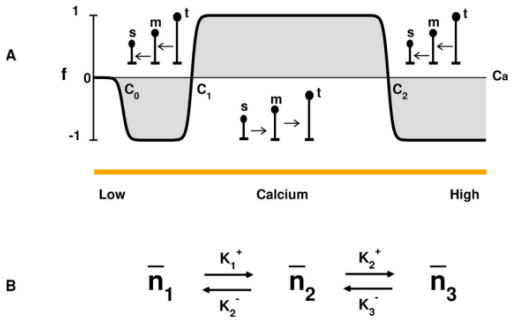
Kaynak: Rouhani et al., 2021

Şekil 26'da bir dendritik dala aksonal girdi modeli gösterilmiştir. İki dallanmış akson, sinyallerini bir dendritik dal boyunca birden fazla yere dağıtır; presinaptik akson terminalleri, kısa (tip-I), mantar (tip-II) ve ince (tip-III) postsinaptik dendritik dikenlerle sinaps yapar. Dendrit boyunca sabit bir konumda birden fazla diken tipi, aynı veya farklı aksonlara bağlanabilir

Model, diken tipleri arasındaki geri dönüşümlü faz geçişlerini, hücredeki elektriksel aktiviteye yanıt olarak artan/azalan

diken-içi kalsiyum seviyelerine bağlı bir süreklilik (continuum) formülasyonuyla tanımlar; bu yaklaşım, hesaplama sonuçlarının deneysel morfolojik analizlerle doğrudan karşılaştırılmasına imkân tanır (Şekil 27) (Rouhani et al., 2021).

Şekil 27. Kalsiyum yoğunluğunun, diken türleri (kısa→mantar→ ince),(s,m,t) arasındaki geçişlere etkisi.



Kaynak: Rouhani et al., 2021

Şekil 27'de Kalsiyum yoğunluğunun, diken türleri (kısa→mantar→ince),(s,m,t) arasındaki geçişleri yönlendirdiği gösterilmiştir. Orta düzeyde kalsiyum değerleri için dikenler (kısa→mantar→ince) yönünde büyür; düşük veya yüksek kalsiyum değerlerinde ters yönde büzülür. Çok düşük kalsiyumda yapı statik kalır. Diken türleri arasındaki geçişlerin kalsiyuma bağlı stokiyometrik oranları model denklemleriyle tanımlanmıştır.

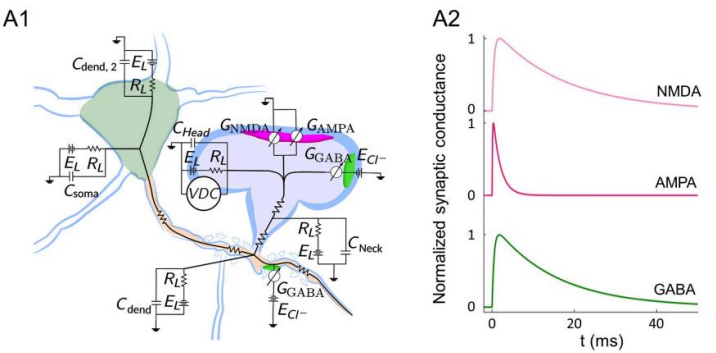
Morfolojik Olarak Kısıtlanmış Sinaptik Sinyal Modellemesi

Piramidal nöronların (PN) binlerce dendritik dikenindeki ultrastrüktürel çeşitlilik, sinyal bölümlendirmesini şekillendirse de hesaplamalı sinaptik entegrasyon modellerinde nadiren dikkate alınır. Yetişkin fare somatosensoriyel korteksinin 2/3. katman PN'lerinde geliştirilen bir 3D bağıntılı ışık-elektron mikroskobu (3D-CLEM) yaklaşımı, belirli sinaps popülasyonlarının bozulmamış devrelerde analizine imkân sağlamıştır; diken başı hacminin üç büyüklük mertebesinde (0,01-1,5µm³), boyun uzunluğunun 0,2-

3µm, minimum boyun çapının 20-500nm arasında değiştiği ölçülmüştür (Gemin et al., 2021).

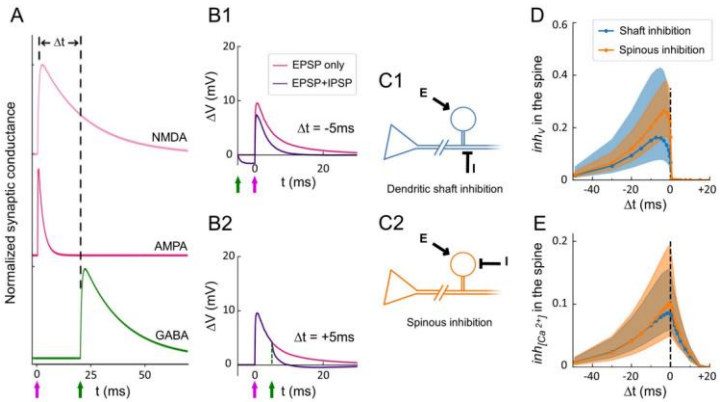
Bu ölçümlerle kısıtlanan çok bölmeli bir "top ve çubuk" hesaplamalı model-izopotansiyel bir soma ile pasif direnç-kapasitör (RC) devreleri ve iletkenlik tabanlı sinapslar içeren iki dendritik bölmeden oluşur- geliştirilmiştir. AMPA, NMDA ve GABA_A iletkenlikleri PSD alanlarıyla, voltaja bağımlı kalsiyum kanalları (VDCC) ise diken başı bölgesiyle orantılı ölçeklendirilmiştir (Şekil 28). Simüle edilen EPSP'lerin diken başından somaya doğru ortalama %51 zayıflatıldığı ve maksimum genliğin yalnızca ~%5'inin somaya ulaştığı bulunmuştur; bu sonuç, elektrofizyoloji ve glutamat kafesten çıkarma ile yapılan ölçümlerle uyumludur. Şekil 29 ve Şekil 30'da gösterildiği gibi model ayrıca, ikili innerve edilmiş dikenlerde (DiS) uyarıcı ve inhibe edici sinyallerin zamansal etkileşimini incelemiştir. IPSP'nin EPSP'den önce gelmesi genliği azaltırken, sonra gelmesi genliği etkilemeden EPSP kuyruğunu kısalttığını göstermiştir (Gemin et al., 2021).

Şekil 28. Sinaptik sinyalleşmenin morfolojik olarak kısıtlanmış modellemesi: devre modelinin şeması ve AMPA/NMDA/GABA_A reseptör kinetiğine dayalı uyarıcı (macenta) ve inhibe edici (yeşil) iletkenliğin temsili zaman seyri.



Kaynak: Gemin et al., 2021

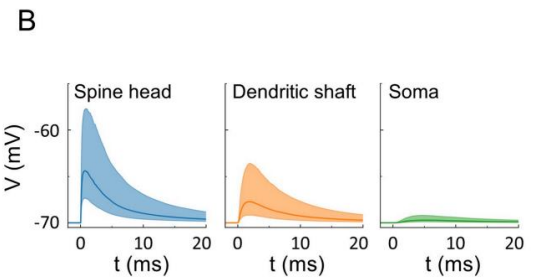
Şekil 29. Giriş zamanlamasının, EPSP ve IPSP entegrasyonunu etkisi.



Kaynak: Gemin et al., 2021

Şekil 29'da giriş zamanlamasının, EPSP ve IPSP entegrasyonunu etkisi gösterilmiştir. Δt<0 (EPSP'den önce IPSP) genliği azaltırken, Δt>0 (EPSP'den sonra IPSP) genliği etkilemez ama EPSP kuyruğunu kısaltır; şekilde bu etkiler dendritik şaft ve diken başı inhibisyonu için karşılaştırılmıştır.

Şekil 30. Diken çeşitliliğinin (boyun direnci R_boyun, ePSD alanı, somaya olan mesafe gibi CLEM ile ölçülen parametrelerin) diken başında, dendritik şaftta ve somada ölçülen sinyal genliğine katkısı.



Kaynak: Gemin et al., 2021

Tablo 3'te diken boyun direnci (R_boyun), diken başını dendritik tabana bağlayan eksenel dirençtir ve şu ilişkiyle hesaplanır:

R_boyun, boyun uzunluğu (l_boyun) ile doğru, boyun kesit alanıyla ters orantılıdır ve spesifik eksenel (sitoplazmik) direnç 150-250 Ωcm arasında alınır. Simülasyonlarda boyun çapı, insan dikenleri için 0,09-0,25µm ve fare dikenleri için 0,07-0,25µm aralığında alınmış; 250Ωcm eksenel direnç varsayımı altında üst sınır olarak insan dikenleri için 68,8MΩ, fare için 37,2MΩ değerleri elde edilmiştir (Hunt et al., 2023).

Tablo 3. İnsan ve Farelerde Diken parametreleri:(baş çapı, boyun çapı, boyun uzunluğu, baş alanı, boyun direnci).

Parameter	Human	Mouse
Spine head diameter, µm	0.944	0.67
Spine neck diameter, µm	0.09 - 0.25	0.07 - 0. 25
Spine neck length, µm	1.35	0.73
Spine head area, μm^2	2.8	1.4
Spine neck resistance, MΩ	68.8 - 500	37.2 - 500

Kaynak: Hunt et al., 2023

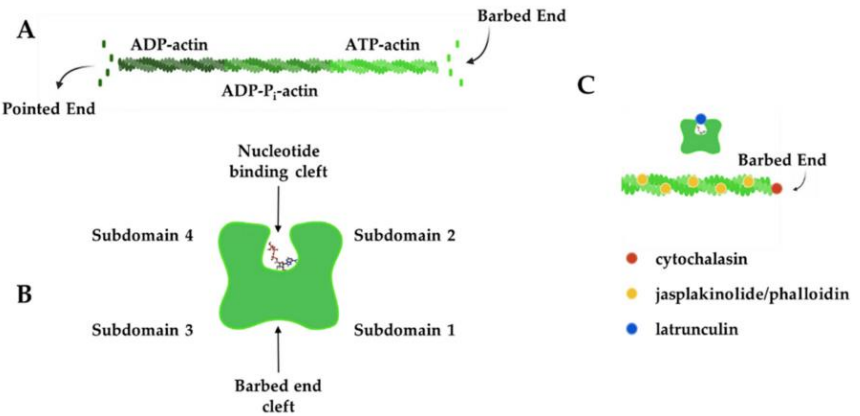
İnsan dendritik dikenlerinde sinaptik iletkenlik ve voltaj değişiminin fareye kıyasla 3-4 kat daha büyük olduğu, bunun da insan üniter bağlantılarında belirgin NMDA reseptörü aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu model öngörüsü, insanda üniter EPSP genliğinin ve bozunma süresinin farelere göre daha uzun olduğunu gösteren deneylerle doğrulanmıştır. Morfolojik olarak, temporal kortekste insan piramidal nöronları kemirgenlere kıyasla ortalama 3 kat daha büyük dendritik boyuta ve daha yüksek diken yoğunluğuna sahiptir; bu farklar yerel dendritik bölümlendirme ve doğrusal olmayan bilgi işleme kapasitesini etkileyebilir (Hunt et al., 2023).

Aktin Dinamiklerinin Farmakolojik ve Yapısal İncelenmesi

Aktin polimerizasyon döngüsünü etkileyen kimyasal bileşikler (sitokalasinler, latrunkulinler, jasplakinolid, faloidin), aktinin sinaps gelişimi, yapısı, plastisitesi ve işlevindeki rolünü

araştırmak için yaygın kullanılır. Aktin monomerleri, ATP-bağlı formda filamentin "dikenli ucuna" eklenirken ADP-aktin monomerleri "sivri uçtan" ayrışarak asimetrik filamentler oluşturur (Şekil 31).

Şekil 31. Aktin filaman dinamiklerinin kimyasal bileşiklerle (sitokalasinler, latrunkulinler, jasplakinolid, faloidin), aktin dinamiklerine etkisi.



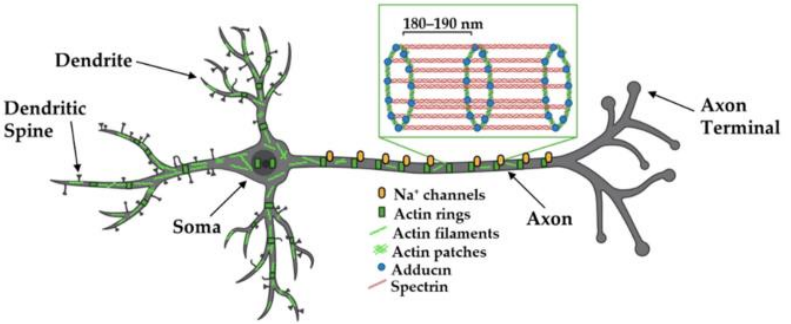
Kaynak: Gentile et al., 2022

modüle edilebilir.

Şekil 31'de aktin monomerleri ATP'ye bağlı formda filamentin dikenli ucuna eklenirken, ADP-aktin monomerleri sivri uçtan ayrışır; kimyasal bileşikler bu polimerizasyon /depolimerizasyon dengesinin farklı noktalarına bağlanarak aktin dinamiklerini modüle eder.

Şekil 32'de gösterildiği gibi akson ve dendritlerde aktin: spektrin çerçevesi periyodik halka benzeri yapılar oluşturarak mekanik destek sağlar ve aksonal sodyum kanallarının organizasyonuna katkıda bulunur. Artan nöronal aktivitenin bu halkaları uzunlamasına aktin dizilerine dönüştürebileceği öne sürülmüştür.

Şekil 32. Aktinlerin akson ve dendritlerdeki organizasyonu.

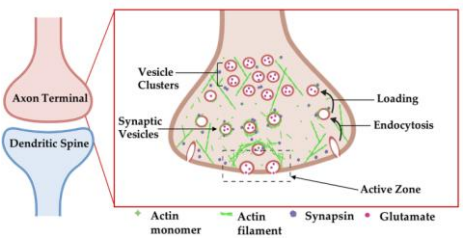


Kaynak: Gentile et al., 2022

Şekil 32'de Aktinlerin akson ve dendritlerdeki organizasyonu görülmektedir. Aktin filamentleri, spektrin ve adducin ile birlikte akson şaftı, dendritler ve soma çevresinde halka benzeri yapılar oluşturarak yapısal destek sağlar ve aksonal Na^+ kanallarını organize eder; dendrit segmentleri halkalar veya lineer filamentler tarafından yönetilebilir ve nöronal aktivite bu yapılarda değişikliklere yol açabilir.

Presinaptik bölgede aktin, sinaptik vezikülleri çevreleyen bir ağ oluşturarak sinapsin gibi vezikül düzenleyicileri için iskele görevi görür; postsinaptik tarafta ise aktin ekspresyonu, spinogenezden önce hızla artarak diken oluşumuna ve nihai yapısına yön verir (Şekil 33) (Gentile et al., 2022).

Şekil 33. Presinaptik akson terminalinde aktin hücre iskeletinin organizasyonu.

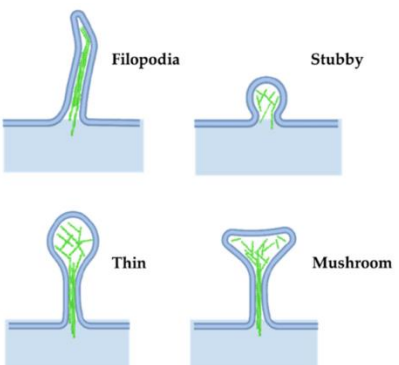


Kaynak: Gentile et al., 2022

Şekil 33'de Presinaptik akson terminalinde aktin hücre iskeletinin organizasyonu gösterilmiştir. Aktin filamentleri sinaps yapısını ve işlevini etkileyen presinaptik yapılar oluşturur; aktinle ilişkili proteinler işlevlerini yerine getirmek için belirli alanlara yerleşir.

Presinaptik butondaki aktin ince yapısı ve dendritik diken, tasarım olarak birbirine benzer; her ikisi de kısa, dallanmış ve demetlenmiş filamentlerden oluşan karmaşık bir ağ örgüsü içerir. Presinaptik aktin, sinapsin ve fagot gibi sinaptik vezikül düzenleyicileri için bir iskele görevi görecek şekilde veziküllerin etrafında bir ağ oluşturur. Aksonlar, büyüme konisindeki aktin polimerizasyonu tarafından yönlendirilerek uygun beyin bölgesine ve sinaptik hedeflere uzanır; dış kılavuz ipuçları büyüme konisi reseptörleri aracılığıyla sinyal vererek aktin bağlayıcı proteinleri düzenleyen kaskadları tetikler. Gelişmekte olan beyinde aktin ekspresyonu, dikenlerin gelişmesinden önce hızla artar; bu da aktinin spinogenezde ve dikenin nihai yapısının yönlendirilmesinde rol oynadığını düşündürür (Gentile et al., 2022). Şekil 34'te dendritik diken yapısı ve içindeki aktin ağları görünmektedir.

Şekil 34. Dendritik diken morfolojisi: aktin ağları, dendritik dikenlerdeki farklı yapısal formları (filopodial, ince, kısa, mantar) belirler.



Kaynak: Gentile et al., 2022

Kesirli Dereceli (Fraksiyonel) Kablo Modelleri

Kendine benzer (self-similar) dendritik yapıları hesaba katan geleneksel olmayan bir yaklaşım, kesirli dereceli türevlere dayanan bir direnç-kapasitör devre modelidir (Şekil 35). Pürüzsüz ve dikenli dendritlerin fonksiyonel özelliklerini modellemek için yinelemeli kademeli direnç/kapasitör devreleri geliştirilmiş; bunların elektrotonik özellikleri Heaviside (Oliver Heaviside) işlemsel hesabıyla türetilen kesirli dereceli zamansal operatörlerle tanımlanmıştır. Dikenli dendritlerin sivri-uç deseni standart 0,5 dereceli bir türevle, pürüzsüz dendritlerinki ise buna eklenen üstel bir modülasyon terimiyle karakterize edilmiştir. Bu kesirli operatörlerin sızdıran topla-ve-ateşle (LIF) modeline uygulanması, dendritik dikenin ilk sivri-uç gecikmesi, ateşleme hızı uyarlaması ve hiperpolarizasyon-sonrası iletkenlik gibi özelliklerde önemli bir rol oynadığını; bu devrenin çok düzeyli montajının ise dikenli nöronların kesirli sivri-uç davranışlarının hiyerarşik alt yapılardan kaynaklanabileceğini ortaya koymaktadır (Guo et al., 2020).

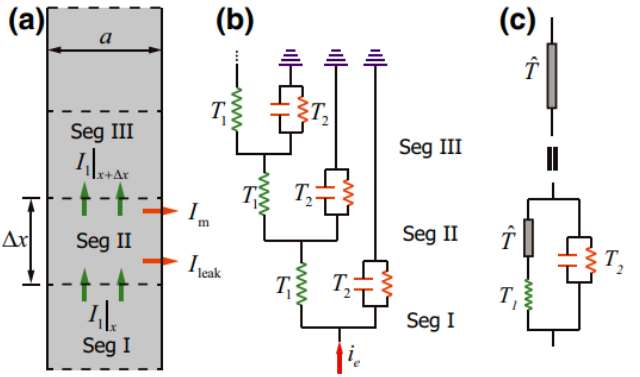
Aşağıdaki denklemde Pürüzsüz (çıkıntısız) bir dendrit segmentinin zar potansiyelinin uzay-zamansal evrimini tanımlayan kablo denklemi gösterilmiştir. Burada $v = V - V_{leak}$ potansiyel farkı, r_l eksenel özdirenci, r_m ve c_m ise birim alan başına membran direnci ve kapasitansı temsil eder (Guo et al., 2020).

$$r_{\mathrm{m}} c_{\mathrm{m}} \frac{\partial v}{\partial t} = \frac{a r_{\mathrm{m}}}{2 r_{\mathrm{l}}} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - v + r_{\mathrm{m}} i_{\mathrm{e}}, \qquad (1)$$

Bu ayrıklaştırma yöntemi, dendritik dikenleri hesaba katacak şekilde genişletilebilir: diken içinde serbestçe dağılan iyonik moleküllerin yakalanması nedeniyle değişen içsel iyonik difüzyon, doğrusal bir kapasitör olarak modellenebilir. Bu modelde ağaç-benzeri hiper hücre (THC) öğesi olarak adlandırılan minimum tekrar birimi, uzunlamasına direnci (T1) ve dendritik dikenlerden

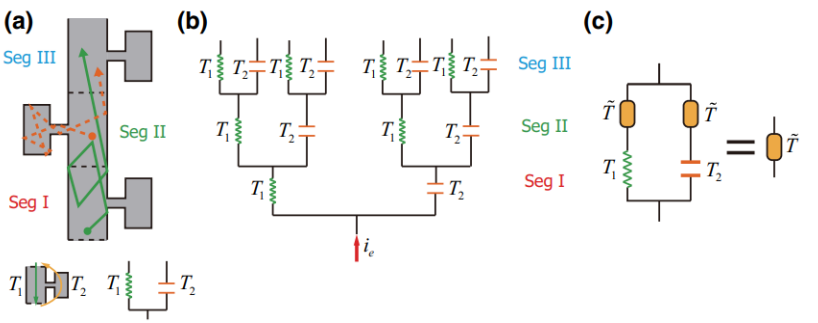
kaynaklanan zaman gecikmesini (T2) temsil eder (Şekil 36) (Guo et al., 2020).

Şekil 35. Düz bir dendritten elde edilen merdiven benzeri hiper hücre (LHC) elemanı: (a) dendritik kablo segmenti içindeki akım akışı; (b) ayrıklaştırılmış direnç-kapasitör ağı; (c) bu ağın minimum tekrar eden birimi olan LHC öğesi



Kaynak: Guo et al., 2020

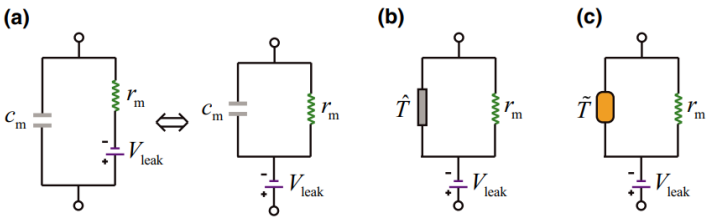
Şekil 36. Dikenli bir dendritten soyutlanmış ağaç benzeri hiper hücre (THC) elemanı: (a) dendritik dikenlerde serbestçe dağılan ve hapsolan iyonik moleküller; (b) dikenli dendrit içindeki iyonik difüzyona benzer direnç-kapasitör ağı; (c) bu ağın minimum tekrar eden birimi olan THC öğesi



Kaynak: Guo et al., 2020

Şekil 37'de gösterildiği gibi düzgün dendritler standart sızdıran topla-ve-ateşle (LIF) modeliyle aynı topolojiyi paylaşırken, dikenli dendritlerin kesirli LIF modelinde geçici yükselme davranışı iyonik difüzyonun kuvvet-yasası dinamikleriyle belirlenir ve sıfır olmayan durağan bir yanıt elde etmek için topaklanmış bir membran direnciyle paralel bağlanan bir THC öğesi gerekir (Guo et al., 2020).

Şekil 37. Hiper hücre elemanlarına dayanan kesirli sıralı sızdıran topla-ve-ateşle (LIF) modeli: (a) klasik LIF modeli ve eşdeğer devresi; (b) merdiven benzeri hiper hücre (LHC) elemanı ile kesirli sıralı LIF modeli; (c) ağaç benzeri hiper hücre (THC) elemanı ile kesirli sıralı LIF modeli



Kaynak: Guo et al., 2020

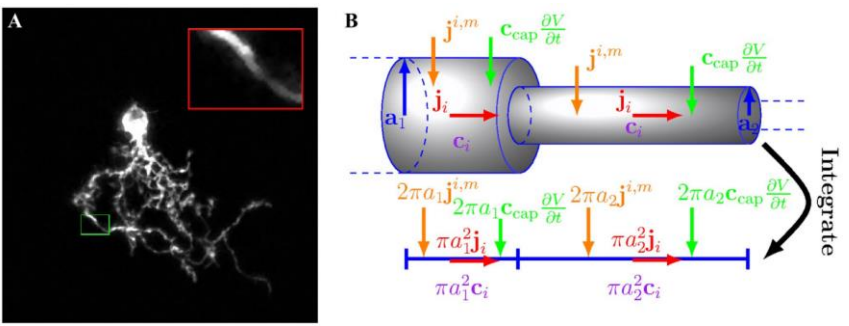
Dendritik Çardakta Voltaj ve İyonik Elektrodifüzyon Modellemesi

Dendritik çardak geometrisinin ve sinaps dağılımının sinaptik bilginin entegrasyonuna ve sivri-uç çıktısının hesaplanmasına nasıl katkıda bulunduğu, nörobilimde güncel bir araştırma alanıdır. Ultra hızlı çok-fotonlu kalsiyum görüntülemedeki gelişmeler, bozulmamış ve uyanık hayvanlarda dendritik kalsiyum dinamiğinin benzeri görülmemiş uzamsal-zamansal çözünürlükte incelenmesini sağlamaktadır (Guerrier et al., 2022). Bu doğrultuda geliştirilen bir modelde, iyonların elektrodifüzyonunu temsil eden Nernst-Planck denklemleri ile voltaj dinamiklerini temsil eden kablo-benzeri bir denklem eşleştirilmiş; belirli varsayımlar altında toplam iyonik akışın basit bir direnç akışına indirgenebileceği ve böylece kalsiyum dinamikleri doğru takip edilirken denklemlerin

ayrıştırılıp simülasyonların hızlandırılabileceği gösterilmiştir. Model, jGCaMP7 floresan kalsiyum sensörü ifade eden nöronlarda in vivo iki-foton görüntüleme verileriyle doğrulanmış; aksiyon potansiyeli süresi (milisaniyenin altı), kalsiyum girişi (birkaç ms) ve floresan sensör yanıtı (saniyeler) arasındaki zamansal tutarsızlık ile arbor boyunca sinapslara yakın/uzak floresan dinamiklerinin farklılığı ortaya konmuştur (Guerrier et al., 2022).

Şekil 38'de gösterildiği gibi bir dendritik çardak, farklı bölmelerin çeşitli yarıçaplara sahip olduğu karmaşık bir ağaç-benzeri yapıdır. Bu nöronal geometri, her dendritik segmentin belirli bir yarıçapa sahip bir silindir olarak ele alınmasıyla modellenir; uzayda tek boyutlu bir iyonik akı veren a yarıçaplı bir dalın entegre edilmiş akısı $J_i = \pi \cdot a^2 \cdot j_i$ $(mol \cdot s^{-1})$ olarak tanımlanır. Modelin tüm parametreleri, yazarların geliştirdiği Sinaps Python kütüphanesi kullanılarak simüle edilmiş ve deneysel verilerle karşılaştırılmıştır (Guerrier et al., 2022). Şekil 38'de ağacın her dalı birden çok üç boyutlu silindirle temsil edilip tek boyutlu bir ağaç yapısına indirgenmiştir.

Şekil 38. Üç boyutlu bir dendritik çardağın tek boyutlu modeli. Sol: EGFP ifade eden bir Xenopus tektal nöronunun in vivo Z-yığın görüntüsü. Sağ: dendritik dalın her düğümü için modelleme yaklaşımının şematik gösterimi.



Kaynak: Guerrier et al., 2022

Tablo 4. Dendritik çardak modelinde kullanılan tüm geometrik ve elektrofizyolojik parametrelerin özeti (kanal dinamikleri için simülasyon parametreleri)

Parameter	Description	Value	Reference
g_{Na}	conductance of Na^+-current	120 mS.cm^{-2}	(Hodgkin & Huxley, 1952)
$g_{Na,soma}$	conductance of Na^+-current	3×120 mS.cm^{-2}	(Bono & Clopath, 2017; Hodgkin & Huxley, 1952)
E_{Na}	equilibrium potential of Na^{2+}-current	115 mV	(Hodgkin & Huxley, 1952)
g_K	conductance of K^+-current	36 mS.cm^{-2}	(Hodgkin & Huxley, 1952)
$g_{K,soma}$	conductance of K^+-current	3×36 mS.cm^{-2}	(Bono & Clopath, 2017; Hodgkin & Huxley, 1952)
E_K	equilibrium potential of K^+-current	−12 mV	(Hodgkin & Huxley, 1952)
g_L	conductance of leak current	0.3 mS.cm^{-2}	(Hodgkin & Huxley, 1952)
$g_{L,soma}$	conductance of leak current	3×0.3 mS.cm^{-2}	(Bono & Clopath, 2017; Hodgkin & Huxley, 1952)
E_L	equilibrium potential of leak current	10.6 mV	(Hodgkin & Huxley, 1952)
g_{Ca}	conductance of Ca^{2+}-current	14.5 mS.cm^{-2}	(Guerrier & Holcman, 2017)
E_{Ca}	equilibrium potential of Ca^{2+}-current	115 mV	(Guerrier & Holcman, 2017)
τ_m	parameter for Na^+-current	10 ms	(Hodgkin & Huxley, 1952)
θ_m	parameter for Na^+-current	25 mV	(Hodgkin & Huxley, 1952)
η_m	parameter for Na^+-current	4	(Hodgkin & Huxley, 1952)
σ_m	parameter for Na^+-current	18	(Hodgkin & Huxley, 1952)
τ_n	parameter for K^+-current	10 ms	(Hodgkin & Huxley, 1952)
θ_n	parameter for K^+-current	10 mV	(Hodgkin & Huxley, 1952)
η_n	parameter for K^+-current	0.125	(Hodgkin & Huxley, 1952)
σ_n	parameter for K^+-current	80	(Hodgkin & Huxley, 1952)
τ_p	parameter for Ca^{2+}-current	1.3 ms	(Guerrier & Holcman, 2017)
θ_p	parameter for Ca^{2+}-current	102 mV	(Guerrier & Holcman, 2017)
τ_l	parameter for Ca^{2+}-current	10 ms	(Guerrier & Holcman, 2017)
θ_l	parameter for Ca^{2+}-current	24 mV	(Guerrier & Holcman, 2017)
g_N	NMDA receptor conductance	0.15 mS.cm^{-2}	(Koch, 1999)
E_N	NMDA receptor equilibrium potential	75 mV	(Koch, 1999)
$\tau_{N,1}$	NMDA receptor time constant	11.5 ms	(Koch, 1999)
$\tau_{N,2}$	NMDA receptor time constant	0.67 ms	(Koch, 1999)
$[Mg^{2+}]$	Magnesium block	2 mM	(Koch, 1999)

Kaynak: Guerrier et al., 2022

Sonuç ve Genel Değerlendirme

Bu bölümde ele alınan bulgular, dendritik dikenlerin -Ramón y Cajal'ın 19. yüzyıl sonundaki ilk gözlemlerinden bu yana- nöral iletişimin ve sinaptik plastisitenin merkezi yapı taşları olarak kabul edildiğini göstermektedir. Diken morfolojisi (filopodial, ince, kısa, mantar), sinaptik gücün ve kararlılığın doğrudan bir göstergesi olup; LTP ve LTD sırasında sırasıyla büyüme ve büzülme yönünde değişerek öğrenme ve hafızanın hücresel bir bağıntısını oluşturur. NMDAR/AMPAR aracılı kalsiyum sinyali, kalsinörin-kofilin ve mGluR/IP3R yolakları, diken büyüme-küçülme dengesini kontrol eden ortak moleküler mekanizmalar olarak öne çıkmaktadır

(Kennedy, 2016; Stein & Zito, 2019; Stratton & Khanna, 2020; Obashi et al., 2021).

Bu dinamik dengenin bozulması -ister Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında olduğu gibi nörodejeneratif, ister otizm, Rett, Angelman, Down sendromu ve kırılgan X sendromunda olduğu gibi nörogelişimsel, ister depresyon ve şizofrenide olduğu gibi psikiyatrik bir zeminde gerçekleşsin- ortak bir patolojik payda olarak "diken disgenezisini" işaret etmektedir. Bu nedenle diken yoğunluğu, morfolojisi ve dinamiği, hem hastalık mekanizmalarının anlaşılması hem de yeni tedavi hedeflerinin (örn. ketamin, kaspaz-3 inhibisyonu, tau'ya yönelik ajanlar) geliştirilmesi açısından kritik bir araştırma ekseni oluşturmaktadır (Stein & Zito, 2019; Meldolesi, 2022; Phillips & Pozzo-Miller, 2015; Walker & Herskowitz, 2021).

Son olarak, Hodgkin-Huxley tabanlı aktif dendrit modellerinden diken-tipi popülasyon modellerine, morfolojik olarak kısıtlanmış sinaptik sinyal simülasyonlarından kesirli dereceli kablo modellerine kadar uzanan hesaplamalı yaklaşımlar, deneysel gözlemlerle doğrudan karşılaştırılabilir nicel çerçeveler sunarak dendritik dikenlerin yapısal çeşitliliğinin nöronal hesaplama ve bilgi işleme üzerindeki işlevsel sonuçlarını anlamamıza katkıda bulunmaktadır. Gelecekteki çalışmaların, çok-fotonlu görüntüleme, 3D-CLEM gibi ultrastrüktürel yöntemler ve biyofiziksel olarak gerçekçi modellemeyi bütünleştirerek, diken düzeyindeki plastisitenin devre ve davranış düzeyindeki öğrenme ve hafıza süreçleriyle nasıl bağlantılı olduğunu daha kesin bir şekilde ortaya koyması beklenmektedir (Frank et al., 2018; Petousakis et al., 2022; Gemin et al., 2021; Guerrier et al., 2022).

Kaynakça/References

Abate, G., Colazingari, S., Accoto, A., Conversi, D., & Bevilacqua, A. (2018). Dendritic spine density and EphrinB2 levels of hippocampal and anterior cingulate cortex neurons increase sequentially during formation of recent and remote fear memory in the mouse. *Behavioural Brain Research, 344*, 120–131. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.02.011

Azeloglu, E. U., & Iyengar, R. (2015). Signaling networks: Information flow, computation, and decision making. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 7*(4), Article a005934. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005934

Basu, S., & Lamprecht, R. (2018). The role of actin cytoskeleton in dendritic spines in the maintenance of long-term memory. *Frontiers in Molecular Neuroscience, 11*, Article 143. https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00143

Boros, B. D., Greathouse, K. M., Gearing, M., & Herskowitz, J. H. (2019). Dendritic spine remodeling accompanies Alzheimer's disease pathology and genetic susceptibility in cognitively normal aging. *Neurobiology of Aging, 73*, 92–103. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.09.003

Borovac, J., Bosch, M., & Okamoto, K. (2018). Regulation of actin dynamics during structural plasticity of dendritic spines: Signaling messengers and actin-binding proteins. *Molecular and Cellular Neuroscience, 91*, 122–130. https://doi.org/10.1016/j.mcn.2018.07.001

Dines, M., & Lamprecht, R. (2016). The role of Ephs and ephrins in memory formation. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 19*(4), Article pyv106. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv106

Fortin, D. A., Srivastava, T., & Soderling, T. R. (2012). Structural modulation of dendritic spines during synaptic plasticity. *The Neuroscientist, 18*(4), 326–341. https://doi.org/10.1177/1073858411407206

Fox, M. E., Figueiredo, A., Menken, M. S., & Lobo, M. K. (2020). Dendritic spine density is increased on nucleus accumbens D2 neurons after chronic social defeat. *Scientific Reports, 10*, Article 12393. https://doi.org/10.1038/s41598-020-69339-7

Frank, A. C., Huang, S., Zhou, M., Gdalyahu, A., Kastellakis, G., Silva, T. K., Lu, E., Wen, X., Poirazi, P., Trachtenberg, J. T., & Silva, A. J. (2018). Hotspots of dendritic spine turnover facilitate clustered spine addition and learning and memory. *Nature Communications, 9*, Article 422. https://doi.org/10.1038/s41467-017-02751-2

Gemin, O., Serna, P., Zamith, J., Assendorp, N., Fossati, M., Rostaing, P., Triller, A., & Charrier, C. (2021). Unique properties of dually innervated dendritic spines in pyramidal neurons of the somatosensory cortex uncovered by 3D correlative light and electron microscopy. *PLOS Biology, 19*(8), Article e3001375. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001375

Gentile, J. E., Carrizales, M. G., & Koleske, A. J. (2022). Control of synapse structure and function by actin and its regulators. *Cells, 11*(4), Article 603. https://doi.org/10.3390/cells11040603

Guerrier, C., Dellazizzo Toth, T., Galtier, N., & Haas, K. (2022). An algorithm based on a cable-Nernst Planck model predicting synaptic activity throughout the dendritic arbor with micron

specificity. *Neuroinformatics*. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s12021-022-09609-z

Guo, J., Yin, Y., Hu, X., & Ren, G. (2020). Self-similar network model for fractional-order neuronal spiking: Implications of dendritic spine functions. *Nonlinear Dynamics, 100*, 921–935. https://doi.org/10.1007/s11071-020-05519-4

Hayashi, Y., & Majewska, A. K. (2005). Dendritic spine geometry: Functional implication and regulation. *Neuron, 46*(4), 529–532. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.05.006

Hunt, S., Leibner, Y., Mertens, E. J., Barros-Zulaica, N., Kanari, L., Heistek, T. S., Karnani, M. M., Aardse, R., Wilbers, R., Heyer, D. B., Goriounova, N. A., Verhoog, M. B., Testa-Silva, G., Obermayer, J., Versluis, T., Benavides-Piccione, R., de Witt-Hamer, P., Idema, S., Noske, D. P., Baayen, J. C., Lein, E. S., DeFelipe, J., Markram, H., Mansvelder, H. D., Schürmann, F., Segev, I., & de Kock, C. P. J. (2023). Strong and reliable synaptic communication between pyramidal neurons in adult human cerebral cortex. *Cerebral Cortex, 33*(6), 2857–2878. https://doi.org/10.1093/cercor/bhac246

Kennedy, M. B. (2016). Synaptic signaling in learning and memory. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 8*(2), Article a016824. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016824

Leem, Y.-H., Yoon, S.-S., & Jo, S. A. (2020). Imipramine ameliorates depressive symptoms by blocking differential alteration of dendritic spine structure in amygdala and prefrontal cortex of chronic stress-induced mice. *Biomolecules & Therapeutics, 28*(3), 230–239. https://doi.org/10.4062/biomolther.2019.152

Lorenzo, J., Binczak, S., & Jacquir, S. (2022). A multilayer-multiplexer network processing scheme based on the dendritic integration in a single neuron. *AIMS Neuroscience, 9*(1), 76–113. https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2022006

Meldolesi, J. (2022). Post-synapses in the brain: Role of dendritic and spine structures. *Biomedicines, 10*(8), Article 1859. https://doi.org/10.3390/biomedicines10081859

Nelson, T. J., & Alkon, D. L. (2015). Molecular regulation of synaptogenesis during associative learning and memory. *Brain Research, 1621*, 239–251. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.11.054

Newpher, T. M., Harris, S., Pringle, J., Hamilton, C., & Soderling, S. (2018). Regulation of spine structural plasticity by Arc/Arg3.1. *Seminars in Cell & Developmental Biology, 77*, 25–32. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.09.022

Obashi, K., Taraska, J. W., & Okabe, S. (2021). The role of molecular diffusion within dendritic spines in synaptic function. *Journal of General Physiology, 153*(4), Article e202012814. https://doi.org/10.1085/jgp.202012814

Parajuli, L. K., & Koike, M. (2021). Three-dimensional structure of dendritic spines revealed by volume electron microscopy techniques. *Frontiers in Neuroanatomy, 15*, Article 627368. https://doi.org/10.3389/fnana.2021.627368

Parajuli, L. K., Wako, K., Maruo, S., Kakuta, S., Taguchi, T., Ikuno, M., Yamakado, H., Takahashi, R., & Koike, M. (2020). Developmental changes in dendritic spine morphology in the striatum and their alteration in an A53T α-synuclein transgenic mouse model of Parkinson's disease. *eNeuro,*

7(4), Article ENEURO.0072-20.2020. https://doi.org/10.1523/ENEURO.0072-20.2020

Park, I., Kim, H. J., Kim, Y., Hwang, H. S., Kasai, H., Kim, J.-H., & Park, J. W. (2019). Nanoscale imaging reveals miRNA-mediated control of functional states of dendritic spines. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 116*(19), 9616–9621. https://doi.org/10.1073/pnas.1819374116

Petousakis, K.-E., Apostolopoulou, A. A., & Poirazi, P. (2022). The impact of Hodgkin–Huxley models on dendritic research. *The Journal of Physiology*. Advance online publication. https://doi.org/10.1113/JP282756

Phillips, M., & Pozzo-Miller, L. (2015). Dendritic spine dysgenesis in autism related disorders. *Neuroscience Letters, 601*, 30–40. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.01.011

Reza-Zaldivar, E. E., Hernández-Sápiens, M. A., Minjarez, B., Gómez-Pinedo, U., Sánchez-González, V. J., Márquez-Aguirre, A. L., & Canales-Aguirre, A. A. (2020). Dendritic spine and synaptic plasticity in Alzheimer's disease: A focus on microRNA. *Frontiers in Cell and Developmental Biology, 8*, Article 255. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00255

Rouhani, M., Baer, S. M., & Crook, S. M. (2021). A stage-structured population model for activity-dependent dendritic spines. *Journal of Biological Dynamics, 15*(sup1), S62–S80. https://doi.org/10.1080/17513758.2020.1839136

Sekeres, M. J., Moscovitch, M., & Winocur, G. (2017). Mechanisms of memory consolidation and transformation. In N. Axmacher & B. Rasch (Eds.), *Cognitive neuroscience of memory consolidation* (pp. 17–44). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45066-7_2

Smolen, P. (2015). Modeling maintenance of long-term potentiation in clustered synapses: Long-term memory without bistability. *Neural Plasticity, 2015*, Article 185410. https://doi.org/10.1155/2015/185410

Stein, I. S., & Zito, K. (2019). Dendritic spine elimination: Molecular mechanisms and implications. *The Neuroscientist, 25*(1), 27–47. https://doi.org/10.1177/1073858418769644

Stratton, H. J., & Khanna, R. (2020). Sculpting dendritic spines during initiation and maintenance of neuropathic pain. *The Journal of Neuroscience, 40*(40), 7578–7589. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1664-20.2020

Sun, M.-K., Nelson, T. J., & Alkon, D. L. (2015). Towards universal therapeutics for memory disorders. *Trends in Pharmacological Sciences, 36*(6), 384–394. https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.004

Suratkal, S. S., Yen, Y.-H., & Nishiyama, J. (2021). Imaging dendritic spines: Molecular organization and signaling for plasticity. *Current Opinion in Neurobiology, 67*, 66–74. https://doi.org/10.1016/j.conb.2020.08.006

Walker, C. K., Greathouse, K. M., Boros, B. D., Poovey, E. H., Clearman, K. R., Ramdas, R., Muhammad, H. M., & Herskowitz, J. H. (2021). Dendritic spine remodeling and synaptic tau levels in PS19 tauopathy mice. *Neuroscience, 455*, 195–211. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.12.006

Walker, C. K., & Herskowitz, J. H. (2021). Dendritic spines: Mediators of cognitive resilience in aging and Alzheimer's disease. *The Neuroscientist, 27*(5), 487–505. https://doi.org/10.1177/1073858420945964

Zagrebelsky, M., Tacke, C., & Korte, M. (2020). BDNF signaling during the lifetime of dendritic spines. *Cell and Tissue Research, 382*, 185–199. https://doi.org/10.1007/s00441-020-03226-5

Zhao, Z.-H., Zheng, G., Wang, T., Du, K.-J., Han, X., Luo, W.-J., Shen, X.-F., & Chen, J.-Y. (2018). Low-level gestational lead exposure alters dendritic spine plasticity in the hippocampus and reduces learning and memory in rats. *Scientific Reports, 8*, Article 3533. https://doi.org/10.1038/s41598-018-21521-8

BÖLÜM 2

Biyomedikal Sağlık Bilimlerinde Yapay Zekâ: Algoritmalardan Klinik Uygulamalara, Etik ve Düzenleyici Çerçeveler

AHMET ALBAYRAK[1]

1. Giriş

Yapay Zekanın Biyomedikaldeki Yükselişi ve Sağlık Ekonomisine Etkisi

Yüzyıl sağlık bilimlerinde derin öğrenme algoritmalarının hızlı gelişimi, büyük ölçekli tıbbi veri setlerinin işlenmesini sağlayarak tanı, tedavi planlaması, ilaç keşfi, prognoz ve hasta izleme süreçlerinde köklü bir yöntemsel dönüşüm başlatmıştır. Küresel sağlık harcamalarındaki sürekli artış karşısında yapay zekâ destekli teknolojiler, tanısal doğruluğu artırma ve klinik iş akışlarını optimize etme potansiyelleriyle sağlık ekonomisinde maliyet düşürücü bir unsur olarak öne çıkmaktadır. Tıbbi görüntüleme alanında derin evrişimli sinir ağları (CNN) ve dönüştürücü tabanlı mimariler, mamografi taramalarındaki yanlış negatif oranlarını azaltarak ve dijital patolojide kanser sınıflandırma süreçlerini hızlandırarak klinik kararları desteklemektedir. Eş zamanlı olarak genomik ve çoklu omik verilerinin entegrasyonu kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarını güçlendirirken, AlphaFold gibi biyoinformatik modellerin protein yapısı tahminindeki başarısı ilaç hedefi doğrulama ve yapı tabanlı tasarım süreçlerini yeniden şekillendirmektedir. Bu doğrultuda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı makine öğrenimi tabanlı cihaz sayısı hızla artarken, yoğun bakım ünitelerinde sepsis erken uyarısı, acil servis triyajı ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde kullanılan klinik karar destek sistemleri (CDSS) mortalite ve morbidite oranlarının düşürülmesine katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte, teknolojinin

1 Dr.Öğr.Üyesi.,İstanbul Arel Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Mühendislik Fakültesi, Orcid: 0000-0003-1468-5779

klinik entegrasyonu, dermatolojik tanı modellerinde görülen etnik köken ve cilt tonu odaklı algoritmik önyargılar, veri gizliliği, modellerin açıklanabilirliği ("kara kutu" sorunsalı) ve yasal sorumluluk gibi çeşitli etik ve düzenleyici engelleri de beraberinde getirmektedir. Söz konusu risk ve sınırların yönetilmesi amacıyla Avrupa Birliği Yapay Zekâ Yasası (EU AI Act) ve FDA'nın İyi Makine Öğrenimi Uygulamaları (GMLP) kılavuzları gibi uluslararası standartlar temelinde küresel bir denetim çerçevesi oluşturulmaktadır.

2. Yapay zeka ve Makine Öğreniminin Temelleri

Temel Kavramlar: Yapay Zekâ, Makine Öğrenimi ve Derin Öğrenme

Yapay zekâ (YZ), insan zekasının çeşitli bilişsel işlevlerini taklit edebilen sistemler ve algoritmaların bütününü ifade eder. Günümüzde biyomedikal alanda kullanılan YZ uygulamalarının tamamı, belirli görevlere odaklanan "dar yapay zekâ" (narrow AI) kategorisine girer; genel yapay zekâ (general AI) ise henüz teorik bir kavram olarak kalmaktadır. Bu ayrım, biyomedikal YZ'nin klinik karar destek sistemleri, görüntü analizi ve ilaç keşfi gibi spesifik alanlarda yoğunlaşmasını sağlar (Rajpurkar vd., 2022a; Vickers & Elkin, 2006a) .

Makine öğrenimi (MÖ), yapay zekânın (YZ) bir alt dalı olarak, verilerden otomatik örüntü çıkarma ve tahmin yapma yeteneği kazandıran algoritmaları kapsar. Denetimli öğrenme (supervised learning), etiketli verilerle model eğitimi; denetimsiz öğrenme (unsupervised learning), kümelenme ve boyut indirgeme gibi keşifsel analizler; pekiştirmeli öğrenme (reinforcement learning) ise ödül-ceza mekanizmalarına dayalı optimizasyon içerir. Biyomedikal alanda MÖ yöntemleri yaygın olarak kullanılmakta olup, özellikle teşhis sistemlerinde geleneksel yöntemlere göre avantajlar sağlamaktadır (Liu vd., 2022; Z. Sun vd., 2023).

Derin öğrenme (DL), makine öğrenmesinin ileri bir alt kümesi olup, çok katmanlı yapay sinir ağları (neural network'ler) aracılığıyla hiyerarşik özellik temsilleri öğrenir. Özellikle yüksek boyutlu verilerde (örneğin, tıbbi görüntüler veya genom dizileri) üstün performans gösterir. DL modelleri, konvansiyonel makine öğrenmesine göre genellikle daha yüksek doğruluk sağlar ve biyomedikal görüntüleme alanında önemli ilerlemeler kaydetmiştir (Sistaninejhad vd., 2023). Güncel örneklerde, DL tabanlı protein yapı tahminleri (örneğin, AlphaFold serisi) ilaç geliştirme süreçlerini hızlandırmaktadır (Abramson vd., 2024a) .

DL'nin biyomedikaldaki sınıflandırması, mimariye göre yapılır: Evrişimli sinir ağları (CNN) görüntü işleme için, recurrent sinir ağları (RNN/LSTM) zaman serileri için, transformerlar ise sekans ve multimodal veriler için idealdir.

Şekil 1.Yapay Zekâ Hiyerarşisi ve Büyük Dil Modelleri (LLM) Bağlamında Kavramsal Şemalar



Biyomedikal Verilerin Karakteristik Özellikleri ve Analitik Zorlukları

Biyomedikal veri setleri, klasik veri setlerinden (örneğin, finansal veya meteorolojik veriler) belirgin şekilde ayrılır ve bu ayrım, analitik yaklaşımları şekillendirir. Temel özellikler şunlardır:

1- Çok Yüksek Boyutluluk: Genomik verilerde $>10^6$ gen ifadesi özelliği, patoloji slaytlarında ise $>10^9$ piksel bulunur. Bu, "lanetli yüksek boyut" (curse of dimensionality) sorununu tetikler ve overfitting riskini artırır. Örneğin, TCGA (The Cancer Genome Atlas) veri setinde, tek bir tümör örneği için 20.000'den fazla gen ve yüksek boyutlu görüntü verisi işlenir (DeGrave vd., 2021; Rahnenführer vd., 2023)

2- Ciddi sınıf dengesizliği: Nadir hastalık kohortlarında pozitif örnek oranı düşük olabilir. Bu, standart sınıflandırıcıların yanlış sonuç vermesine neden olur. Over-sampling teknikleri (örneğin SMOTE) bu sorunu hafifletebilir ve DL modelleri doğal olarak daha dirençli olabilir (Fotouhi vd., 2019; Z. Xu vd., 2020).

3- Yüksek Oranda Eksik Veri: Elektronik sağlık kayıtlarında (EHR) yüksek oranda eksiklik yaygındır. Geleneksel imputasyon yöntemleri yetersiz kalırken, DL tabanlı yöntemler (örneğin GAN'lar) daha gerçekçi sentez sağlar ve tahmin doğruluğunu artırabilir (Kazijevs & Samad, 2023; Yoon vd., 2018).

4- Zaman Bağımlılığı ve Uzun Sekanslar: Yoğun bakım ünitesi (ICU) vital bulguları veya wearable cihaz verileri, saatlik/dakikalık zaman serileri üretir. LSTM veya Transformer modelleri, bu sekanslardaki uzun süreli bağımlılıkları yakalar. Zaman serisi modelleri sepsis öngörüsünde yüksek performans göstermiştir (Reyna vd., 2019).

5- Hasta Mahremiyeti Kısıtlamaları: GDPR ve HIPAA gibi düzenlemeler veri paylaşımını kısıtlar. Bu, federated learning gibi dağıtık paradigmaları teşvik eder ve yaygınlaşmaktadır (Cho vd.,

2025; Rieke vd., 2020a). Bu zorluklar, klasik istatistiksel yöntemlerin yetersiz kalmasına neden olur ve özel DL paradigmalarının geliştirilmesini teşvik eder. DL yaklaşımları bu verilerde daha iyi genelleme yapabilir.

3.2020–2025 Döneminde Biyomedikalde Baskın Olan Mimari ve Teknikler

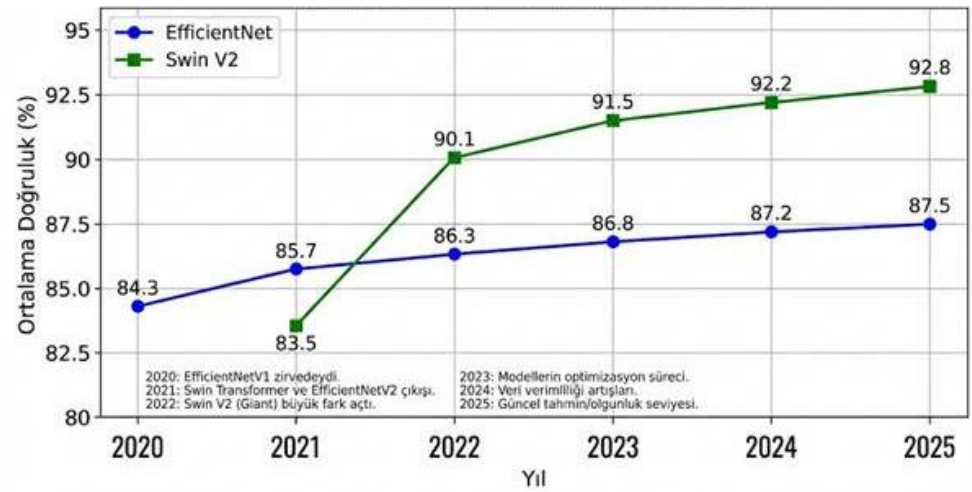
2020-2025 arasında, biyomedikal YZ'de mimari evrim hızlıdır. Pandemi sonrası veri bolluğu hibrit modelleri ön plana çıkarmıştır. CNN'ler temel rolünü korurken, transformer tabanlı yaklaşımlar (özellikle Swin Transformer) ve otomatik yapılandırma araçları (nnU-Net) hâkim olmuştur.

Evrişimli Sinir Ağları (CNN) ve Modern Türevleri (EfficientNet, Swin Transformer, nnU-Net)

CNN tabanlı mimariler 2020–2022 döneminde tıbbi görüntü analizinde hâlâ temel yapı taşı olarak öne çıkmıştır; bu dönemde EfficientNet-V2, 2D röntgen ve MR görüntülerinde yüksek doğruluk ve hesaplama verimliliği sunarak beyin tümörü sınıflandırması ve diyabetik retinopati gibi görevlerde yaygın biçimde kullanılmıştır. ConvNeXt ailesi ise ResNet'e kıyasla parametre verimliliğini artırmış ve fundus görüntüleri, makula dejenerasyonu ile genel tıbbi segmentasyon görevlerinde üstün performans göstermiştir. 2023'ten itibaren hibrit ve transformer tabanlı yaklaşımlar dikkat çekmiş; Swin Transformer V2, kaydırılmış pencere dikkat (shifted window attention) mekaniği sayesinde genelleme yeteneğini geliştirmiş ve fundus hastalıkları sınıflandırması gibi alanlarda yüksek doğruluk sağlamıştır. Akciğer nodülü tespitinde Swin Transformer tabanlı çok aşamalı tasarımlar (örneğin U-Net + YOLOv8 + Swin Transformer) yüksek hassasiyet ve düşük yanlış pozitif oranları elde etmiştir. Bu gelişmelerin yanı sıra, nnU-Net, otomatik yapılandırmasıyla 3 boyutlu MR, BT ve PET-BT gibi modalitelerde güçlü ve tutarlı sonuçlar veren bir çerçeve olarak öne çıkmaktadır; yayınlanan

bulgular hem çocuk hem de yetişkin popülasyonlarında beyin tümörü sınıflandırmasında yaklaşık %83–91 doğruluk ve tümör sınırlarının belirlenmesinde ortalama 3,8–8,7 mm hata düzeyleri rapor etmektedir. Bu sonuçlar, nnU-Net'in yaş ve tümör tipi fark etmeksizin kullanışlı ve güvenilir bir seçenek olduğunu desteklemektedir (Hassan & Ghadiri, 2025; Tummala vd., 2023; Wu vd., 2022)

Şekil 2: CNN Evrimi Zaman Çizelgesi (Line Grafik) (X: Yıl 2020-2025; Y: Ortalama Doğruluk (%) Mavi çizgi: EfficientNet, yeşil: Swin V2.)(Tan & Le, 2021)



Vision Transformer (ViT) ve büyük dil modelleri (LLM)

Görsel Dönüştürücü (ViT) modelleri, tıbbi görüntülemede giderek yaygınlaşmakta ve ilk bulgular, bu modellerin RetinaNet gibi geleneksel CNN tabanlı dedektörlere göre daha iyi performans sergileyebildiğini göstermektedir. Görüntüleri parçalara bölerek dikkat mekanizmasıyla analiz eden ViT'ler, özellikle yayılım içeren karmaşık durumlarda tıbbi görüntülerin bağlamını daha iyi kavrayabilmektedir. 2021'deki çalışmalar, ViT'in COVID-19

teşhisi, beyin tümörü sınıflandırması ve doku incelemesi gibi görevlerde CNN'leri geçebildiğini ve ön-eğitimli modellerle güçlü sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (Jin vd., 2021).

Büyük dil modelleri alanında Med-PaLM 2, USMLE tarzı sınavlarda %86,5 doğrulukla uzman hekim seviyesine yaklaşmıştır; bu, Med-PaLM 1'e (~%67,6) kıyasla yaklaşık %19'luk bir iyileşme göstermektedir. Model; tıbbi soru-cevap, klinik akıl yürütme ve uzun metin üretimi gibi görevlerde etkili bulunmuştur (Wang vd., 2025).

2023–2025 döneminde açık kaynak modellere öncelik verilmiştir: Llama-2 tabanlı tıbbi ön eğitimle geliştirilen Meditron-70B, tıbbi akıl yürütme benchmarklarında GPT-3.5 ve Med-PaLM'i geride bırakarak GPT-4'e yakın performans göstermiş ve rapor üretimi gibi görevlerde avantaj sağlamıştır. BioGPT serisi, PubMed tabanlı generatif bir dönüştürücü olarak biyomedikal metin üretimi, ilişki çıkarma ve soru-cevap için referans model konumundadır; 2025'e kadarki güncellemeler multimodal uygulamalara uyum yönünde ilerlemiştir. Anatolian-Med gibi girişimler (2025 ön baskı/çalışmaları), Llama tabanlı çok dilli tıbbi soru-cevap için tasarlanmış olup Türkçe klinik metinlerde yerel entegrasyon sağlamaktadır; benzer Llama-3.1 tabanlı Türkçe uyarlamalarda %88 civarı doğruluk rapor edilmiştir, ancak tam indeksli yayınlar henüz sınırlıdır (Luo vd., 2022).

Graf Sinir Ağları (GNN'ler),

Moleküler yapıları ve protein etkileşimlerini doğal bir şekilde graf olarak temsil ederek düğüm (atom/protein) ve kenar (bağ/etkileşim) özelliklerini birlikte öğrenir; bu sayede ilaç keşfi, protein–ligand bağlanma afinitesi tahmini ve moleküler dinamik gibi görevlerde geleneksel yöntemlere kıyasla geometrik ve topolojik bilgiyi daha iyi yakalar (M. Sun vd., 2020; Zhou vd., 2020)

Bu alanda transformer tabanlı bir GNN yaklaşımı olan Graphormer, moleküler graflarda kısa ve uzun menzilli bağımlılıkları etkili biçimde modelleyerek ilaç–hedef etkileşimleri ve bağlanma afinitesi

tahmininde yaygın olarak kullanılmış; ayrıca çeşitli moleküler özellik tahminlerinde yüksek doğruluk sağlamıştır (Shi vd., 2022; Ying vd., 2021)

E(n) Equivariant Graph Neural Networks (EGNN) ise rotasyon, öteleme ve yansıma gibi E(n) simetrilerine karşı invariant/equivariant davranarak 3B moleküler yapıların fiziksel olarak tutarlı bir şekilde modellenmesini sağlar; bu özellik protein–ligand kompleksleri ve dinamik simülasyonlar için kritik olup, moleküler özellik tahmini ve ilaç keşfinde equivariant modellerin avantajını ortaya koyar (Satorras vd., 2021).

2024–2025 döneminde protein–ligand bağlanma afinitesi tahmininde GNN tabanlı modeller fiilen bir altın standart haline gelmiş; örneğin GEMS (Graber ve ark., 2024), veri sızıntısını önleyen sağlam filtreleme ve protein dil modellerinden transfer öğrenme ile genelleyebilir bir GNN çerçevesi sunarak seyrek graf modellemesi sayesinde bağımsız test kümelerinde yüksek performans elde etmiştir (Graber vd., 2024).

Bu gelişmeler, 2020–2025 arasında GNN'lerin saf graf evrişimlerinden equivariant ve transformer hibritlerine evrilerek ilaç keşfini hızlandırdığını ve daha güvenilir, fiziksel olarak tutarlı tahminler ürettiğini göstermektedir

Çok Modlu (Multimodal) Öğrenme Yaklaşımları

2023-2025 dönemi, biyomedikal alanda multimodal AI'nin en hızlı büyüdüğü yıllardır. Bu modeller, tıbbi görüntüler (radyoloji, patoloji), metinler (raporlar, EHR), genomik veriler ve diğer modları entegre ederek daha kapsamlı analiz sağlar; tek modlu modellere göre daha iyi genelleme ve doğruluk sunar.

LLaVA-Med, tıbbi görüntü ve metin entegrasyonuyla zero-shot ve multimodal konuşma yeteneği gösterir; radyoloji görüntüleri ve raporları işleyerek VQA (visual question answering) gibi görevlerde güçlü performans sergiler. Model, hızlı eğitim (bir günde) ve açık

kaynak erişimiyle öne çıkar; tıbbi görüntülerdeki multimodal yetenekleri klinik uygulamalara uyarlamayı kolaylaştırır (Li vd., 2023).

BiomedGPT, çeşitli multimodal görevlerde (görüntü sınıflandırma, rapor üretimi, VQA, moleküler/protein analizi) SOTA (state-of-the-art) performans gösterir; 15+ veri türü ve görevde tek model yaklaşımıyla biyomedikal bir foundation model olarak referans kabul edilir (K. Zhang vd., 2024).

Med-Flamingo, multimodal few-shot learner olarak tıbbi görüntü ve soru-cevap görevlerinde (VQA) üstünlük sağlar; az veriyle öğrenme yeteneği, nadir hastalık ve klinik senaryolarda faydalıdır. Klinik değerlendirmelerde %20'ye varan iyileşme rapor edilmiştir (Moor, Huang, vd., 2023).

GMAI, EHR + görüntü + genom entegrasyonuyla kişiselleştirilmiş tıp ve genelci yaklaşımlar için temel oluşturur; multimodal generatif AI ile teşhis, prognoz ve hasta yolculuğu modellemede potansiyel taşır (Moor, Banerjee, vd., 2023).

4. Biyomedikale Özgü Öğrenme Paradigmalari Ve Açiklanabilirlik

Biyomedikal alanda veri gizliliği, etiket eksikliği ve heterojenlik gibi zorluklar, özel öğrenme paradigmalarını zorunlu kılar. 2020-2025 döneminde federated learning, self-supervised/contrastive learning, diffusion modelleri ve few/zero-shot yaklaşımlar öne çıkmıştır.

Federated Learning, Self-Supervised Learning ve Diffusion Modelleri

Federated Learning (FL), merkezi bir sunucu üzerinden yerel modellerin güncellemelerini toplayarak veri paylaşımı olmadan iş birliği sağlar; bu sayede GDPR/HIPAA uyumluluğunu korurken çok merkezli çalışmalara olanak tanır. 2018 sonrası FL çalışmaları hızla artmış olup, 2021-2023 arasında yüzlerce yayın yapılmıştır (örneğin

2023'e kadar 600+ makale). Klinik uygulamalarda FL, radyoloji ve iç hastalıklarında en yaygın kullanılan yaklaşımdır; gerçek dünya uygulamaları sınırlı olsa da (%5 civarı), genelleme ve gizlilik avantajları vurgulanır (Rieke vd., 2020b; Teo vd., 2024).

En büyük örneklerden biri, çok merkezli meme görüntüleme çalışmalarında FL'nin kullanımıdır; örneğin, 71 hastane benzeri ölçekli federasyonlar, mamografi gibi verilerde gizliliği korurken doğruluk artışı sağlar (Pati vd., 2024).

Self-Supervised & Contrastive Learning

Self-supervised learning (SSL), etiketsiz verilerden anlamlı özellikler öğrenerek tıbbi görüntülemede etiket bağımlılığını önemli ölçüde azaltır; bu çerçevede contrastive yöntemler (örneğin MoCo v3 ve DINOv2) radyoloji ve patoloji gibi alanlarda güçlü bir temsil yeteneği sunar. DINOv2, doğal görüntülerden robust özellikler öğrenerek radyoloji benchmarklarında etkili transfer öğrenme sağlar ve Med3D gibi 3B uyarlamalarla birleştirildiğinde etiketli veri ihtiyacını %85–95 oranında azaltabilir (Oquab vd., 2023a).

Diffusion Modelleri

Diffusion modelleri (DDPM tabanlı) tıbbi görüntü sentezinde ve anomali tespitinde üstündür. MedFusion (Özbey et al., 2022-2024), latent DDPM olarak GAN'lara göre daha yüksek çeşitlilik ve fidelity sunar; fundus, göğüs röntgeni ve histopatoloji sentezinde liderdir. Anomali tespitinde Pinaya et al. (2022-2025 uzantıları), diffusion tabanlı hızlı unsupervised yaklaşımlarla beyin görüntülerinde yüksek hassasiyet (%90+) rapor eder; rekonstrüksiyon hataları anomaliyi belirler (Özbey vd., 2023; Pinaya vd., 2022).

Few-Shot ve Zero-Shot Öğrenme

CLIP tabanlı modeller, vision-language alignment ile zero-shot/few-shot yetenek sağlar; tıbbi görüntülerde yeni sınıfları az sayıda örnekle öğrenir. Huang et al. (2024) ve benzer çalışmalar, CLIP'in few-shot tıbbi sınıflandırma ve segmentasyonda güçlü performans gösterdiğini vurgular; linear probe varyantları (LP++) ile % yüksek doğruluk elde edilir (Y. Huang vd., 2024)

Bu paradigmalar, biyomedikalde veri kısıtlarını aşarak klinik çeviriyi hızlandırır; FL gizliliği, SSL etiket tasarrufunu, diffusion sentezi ve anomaliyi, few/zero-shot ise adaptasyonu sağlar.

Self-Supervised & Contrastive Learning

Kendinden denetimli ve karşıt öğrenme, kendinden denetimli öğrenme ve karşıt öğrenme temelli yöntemler, biyomedikal görüntü analizinde etiketli veri ihtiyacını önemli ölçüde azaltır. Bu yöntemler, büyük miktarda etiketsiz veriden sağlam özellik temsilleri öğrenerek sınırlı etiketli veriyle yüksek performanslı modeller elde etmeyi mümkün kılar. 2020-2025 döneminde, tıbbi görüntülerdeki benzerlik ve heterojenlik zorluklarına rağmen, SSL klinik görevlerde sınıflandırma ve segmentasyon gibi denetimli yaklaşımlara yakın ya da üstün sonuçlar sunmuştur. DINOv2 (Oquab et al., 2023), doğal görüntülerden kendinden denetimli olarak önceden eğitilmiş sağlam görsel özellikler öğrenir. Bu yöntem, tıbbi görüntülerde radyoloji benchmarklarında güçlü transfer öğrenme performansı gösterir ve genel amaçlı kullanıma uygun bir temel modeldir. DINOv2, 142 milyon doğal görüntü üzerinde önceden eğitilmiştir. Bu, tıbbi uyarlamalarda etiketli veri ihtiyacını büyük ölçüde azaltır. MoCo v3 gibi momentum karşıt yöntemler, tıbbi görüntülerde, örneğin CXR sınıflandırmasında, yaygın bir şekilde kullanılır. Bu yöntemler, karşıt öğrenme ile pozitif ve negatif çiftler oluşturarak özellik ayrımını güçlendirir (Oquab, 2023).

Med3D (Ghesu ve arkadaşları., 2022, sonraki uyarlamalarla) 3D tıbbi görüntülerde transfer öğrenmek için bir temel oluşturmuştur.

Ancak karşıt SSL ile birleştiğinde, örneğin DINOv2 veya MoCo varyantları ile, etiketli veri ihtiyacını %85-95 oranında azaltabilir; bu da sınırlı veri rejimlerinde denetimli temel çizgilere yakın doğruluk sağlar (Oquab vd., 2023b) .

Azizi ve diğerleri, kendinden denetimli modellerin tıbbi görüntü sınıflandırmasında sağlam ve veri açısından verimli genelleme sağladığını göstermektedir. REMEDIS gibi yaklaşımlar, sınırlı veriyle yüksek performans sağlar ve dağıtım dışı senaryolarda dayanıklılığı artırır (Azizi vd., 2023). Taleb ve diğerleri, karşıt öğrenme ile multimodal yaklaşımlar geliştirerek nadir hastalık fenotiplerinde iyileşmeyi sağlar. ContIG gibi modeller, görüntü ve genetik entegrasyonuyla nadir varyantların ilişkilerini ortaya çıkarır. Bu da nadir hastalık tespiti için unsupervised representation learning'in avantajını vurgular. Bu paradigmalar, tıbbi görüntülerdeki etiket kıtlığını aşarak nadir hastalıklar için heterojen veri ve küçük veri setlerinde klinik çeviriyi hızlandırır. Gelecekte 3DINO gibi 3D-adapted SSL modelleri genelize edilebilir ön eğitim yöntemlerini daha da geliştirecektir (Taleb vd., 2022).

Açıklanabilir Yapay Zeka (XAI) Teknikleri (SHAP, Grad-CAM, CBM)

2023 itibarıyla biyomedikal alanda klinik çalışmalarda ve düzenleyici onay süreçlerinde açıklanabilir yapay zekâ (XAI) teknikleri zorunlu hâle gelmiştir. XAI, siyah kutu modellerin karar süreçlerini şeffaf hale getirir. Bu, klinisyenlerin güvenini artırır, yanlış pozitif ve negatif sonuçları azaltır ve modelin klinik geçerliliğini güçlendirir. Özellikle tıbbi görüntüleme (radyoloji, patoloji) ve teşhis sistemlerinde XAI, modelin neden bu kararı verdiğini görselleştirerek insan-makine işbirliğini kolaylaştırır. Başlıca XAI teknikleri şunlardır: SHAP (SHapley Additive exPlanations) (Lundberg vd., 2020): Her özelliğin model kararına katkısını oyun teorisine dayalı olarak hesaplar ve görselleştirir.

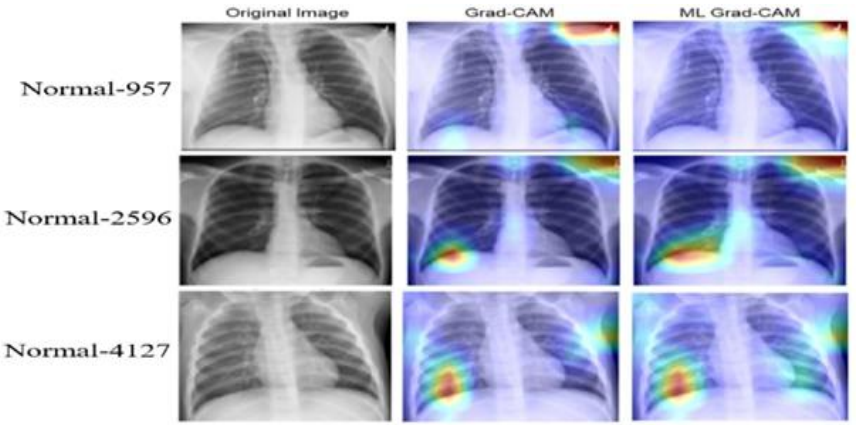
Biyomedikalde, hangi klinik parametrelerin (yaş, laboratuvar bulguları, görüntü özellikleri) teşhisi ne kadar etkilediğini gösterir. Bu, klinik güveni önemli ölçüde artırır ((Lundberg & Lee, 2017) A unified approach to interpreting model predictions. Advances in Neural Information Processing Systems,

Grad-CAM ve Grad-CAM++: Konvolüsyonel sinir ağlarında, modelin karar verdiği bölgeleri ısı haritasıyla vurgular. Tıbbi görüntülerde (örneğin göğüs röntgeni) patolojik alanları (pnömoni konsolidasyonu, nodül) doğru şekilde odaklayarak klinisyenlerin modelin dikkatini doğrulamasına olanak tanır. ML Grad-CAM varyantları ise daha hassas ve klinik olarak anlamlı ısı haritaları üretir (Chattopadhay vd., 2018).Concept Bottleneck Models (CBM) (Koh et al., 2024): Modelin kararını doğrudan insan tarafından anlaşılır kavramlar (örneğin "kalsifikasyon", "opaklık", "nodül yoğunluğu") üzerinden verir. Bu, teşhis sürecini daha yorumlanabilir hale getirir ve klinik doğrulama için idealdir (Koh vd., 2020).

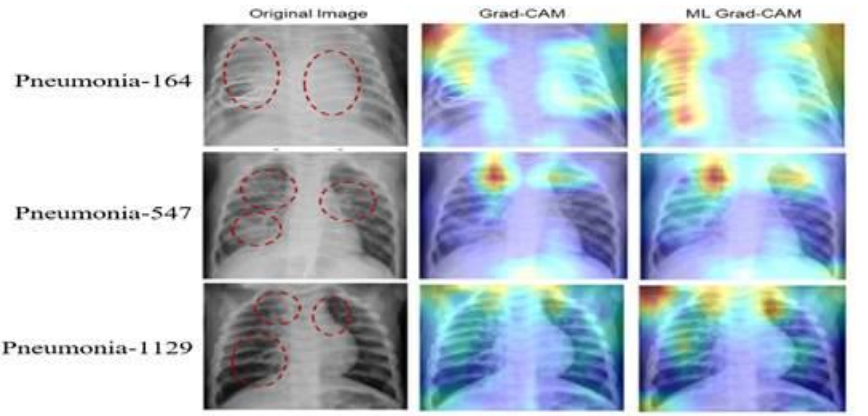
Counterfactual Explanations: "Eğer bu bulgu olmasaydı teşhis ne olurdu?" sorusuna yanıt verir. Örneğin, pnömoni şüphesinde "eğer bu konsolidasyon bölgesi olmasaydı, model normal diyebilirdi" gibi açıklamalar sunar. Bu, klinisyenlere modelin kritik karar noktalarını gösterir (Wachter vd., 2017). Şekil 2.6. Grad-CAM Heatmap Örnekleri (Akciğer Görüntüleri). Aşağıdaki görseller, göğüs röntgenlerinde Grad-CAM ve ML Grad-CAM yöntemlerinin nasıl çalıştığını göstermektedir: Normal vakalar: Model genellikle kalp, diyafram ve akciğer alanlarının tamamına odaklanır. Anormal bölgelerde ısı haritası oluşmaz. Pnömoni vakaları: Model radyologlar tarafından işaretlenen konsolidasyon bölgelerine (kırmızı oval alanlar) yoğunlaşır. ML Grad-CAM varyantı daha net ve klinik olarak anlamlı vurgular üretir. [Şekil 2.6] Normal vakalarda Grad-CAM ve ML Grad-CAM ısı haritaları akciğerlerin genel yapısına odaklanır. Anormal bölge vurgusu minimaldir. [Şekil 2.7] Pnömoni vakalarında ise ısı haritaları, radyologlar tarafından

işaretlenen patolojik konsolidasyon alanlarını (kırmızı oval) doğru şekilde vurgular. ML Grad-CAM daha keskin ve daha doğru bir lokalizasyon sağlar. Bu görseller, XAI'nin modelin klinik kararını nasıl doğruladığını ve radyologların güvenini nasıl artırdığını açıkça göstermektedir.

Şekil 3: Grad-CAM ve ML Grad-CAM ile Akciğer Röntgeni Odak Haritaları(Radočaj & Martinović, 2025)



Şekil 4: Pnömoni Vakalarında Grad-CAM ve ML Grad-CAM Isı Haritaları(Radočaj & Martinović, 2025)



Değerlendirme Metrikleri ve Klinik Geçerlilik (PR-AUC, ECE, DCA)

Biyomedikal yapay zeka modellerinin değerlendirilmesinde geleneksel metrikler, özellikle nadir hastalıklar gibi sınıf dengesizliği yüksek veri setlerinde yetersiz kalabilir. Bu nedenle, klinik geçerliliği daha iyi yansıtan uygun metriklerin ve analizlerin kullanılması önemlidir. AUC-ROC yetersizliği ve PR-AUC tercihi: AUC-ROC (Receiver Operating Characteristic Area Under Curve), sınıf dengesizliği olan düşük veri setlerinde modelin genel ayrım gücünü iyi ölçer; ancak nadir hastalıklar gibi pozitif sınıfın prevalansının çok düşük olduğu durumlarda (örneğin %1-5) yanıltıcı sonuçlar verebilir. Bu metrik, negatif sınıfın baskınlığından dolayı pozitif sınıfın performansını gizleyebilir. Precision-Recall AUC (PR-AUC), pozitif sınıf performansına odaklanarak hassasiyet (precision) ve duyarlılık (recall) arasındaki dengeyi daha doğru yansıtır. Nadir hastalık teşhisinde (örneğin kanser taramaları veya nadir genetik bozukluklar) PR-AUC, modelin gerçek klinik faydasını daha iyi özetler ve bu nedenle tercih edilir (Chicco & Jurman, 2023; Oquab vd., 2023b; Saito & Rehmsmeier, 2015).

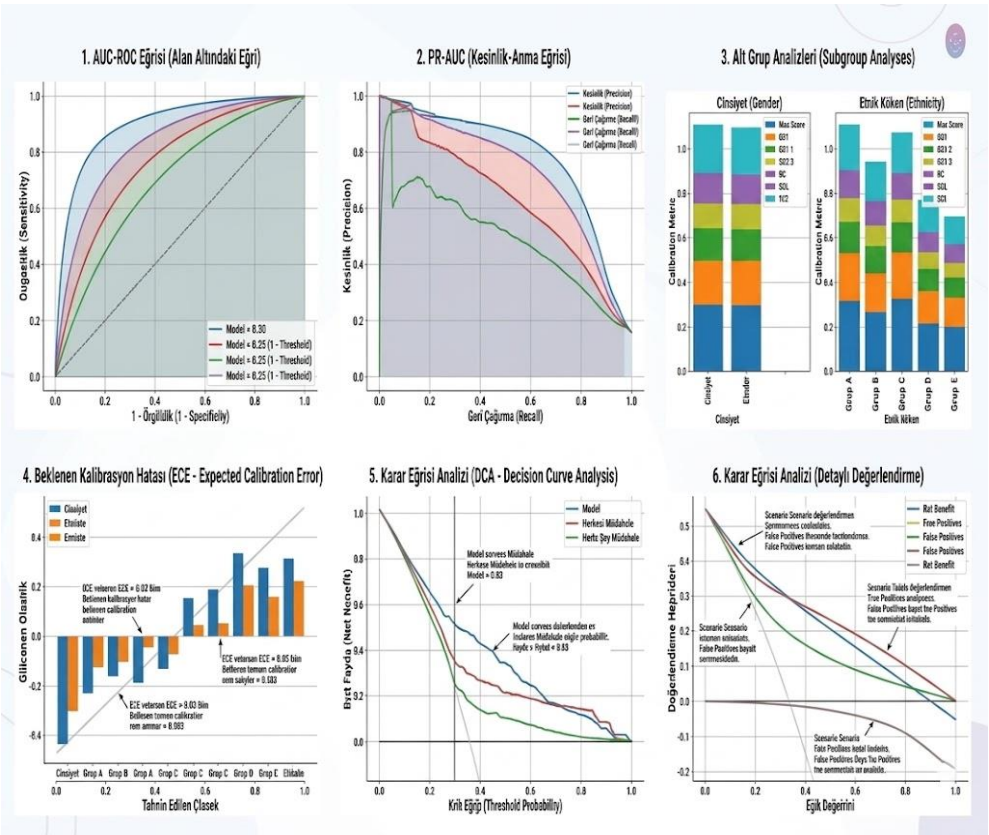
Beklenen Kalibrasyon Hatası (ECE): Modelin tahmin ettiği olasılıkların gerçek frekanslarla ne kadar uyumlu olduğunu ölçer. ECE, olasılık tahminlerini eşit genişlikteki binlere ayırarak hesaplanır ve düşük değerler (örneğin ECE <0.05) iyi kalibrasyonu gösterir. Kalibrasyon, klinik karar verme süreçlerinde kritik bir öneme sahiptir; çünkü modelin %80 olasılık verdiği bir teşhisin gerçekten %80 gerçekleşmesi beklenmez. Van Calster ve arkadaşlarının çalışmaları, kalibrasyonun klinik geçerlilik için zorunlu olduğunu vurgular (Niculescu-Mizil & Caruana, 2005).

Net Benefit ve Decision Curve Analysis (DCA): Klinik faydayı doğrudan ölçen analitik karar yöntemleridir. Net Benefit, doğru pozitiflerin (tedavi faydası) yanlış pozitiflerin (zarar) farkı olarak

hesaplanır ve farklı eşik olasılıklarında (threshold probability) modelin klinik net faydasını gösterir. DCA, modelin "tümünü tedavi et" veya "hiçbirini tedavi etme" stratejilerine göre üstünlüğünü görselleştirir. Bu metrikler, AUC gibi yalnızca performans odaklı metriklerin ötesinde gerçek dünya klinik faydasını değerlendirir ve TRIPOD rehberliğinde önerilmektedir (Collins vd., 2015; Piovani vd., 2023; Vickers & Elkin, 2006b).

Alt grup analizleri: Modelin performansının cinsiyet, etnik köken, yaş gibi demografik alt gruplarda nasıl değiştiğini incelemek önemlidir. Bu analizler, önyargı ve genelleme sorunlarını tespit etmeye yardımcı olur; örneğin, model belirli etnik gruplarda düşük performans gösteriyorsa, klinik kullanımda adaletsizlik yaratabilir. 2020-2025 yılları arasındaki çalışmalar, AI modellerinde demografik alt grup performans raporlamasının (ırk/etnik köken, cinsiyet) klinik geçerlilik için standart hale geldiğini vurgulamaktadır. Bu kriterler, modelin yalnızca istatistiksel olarak iyi değil, aynı zamanda klinik açıdan da güvenilir ve faydalı olmasını sağlar. Klinik entegrasyon öncesinde, PR-AUC, ECE, DCA ve alt grup analizleri gibi çoklu metriklerin birlikte kullanılması önerilmektedir (Noseworthy vd., 2020).

Şekil 5: Değerlendirme Metrikleri ve Klinik Geçerlilik Kriterleri(Guo vd., 2017a)



5. Tıbbi Görüntüleme, Radyoloji ve Dijital Patolojide Yapay Zekâ

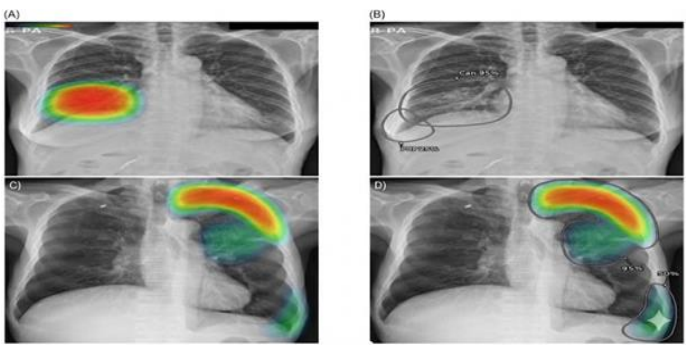
Tıbbi Görüntüleme Modaliteleri ve Yapay Zekanın Rolü

Tıbbi görüntüleme modaliteleri (radyografi, ultrason, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, pozitron emisyon tomografisi, dijital patoloji ve fundus görüntüleri), modern sağlık hizmetlerinin %80-90'ında tanı, klinik takip ve tedavi planlamasında kritik bir rol oynamaktadır (R. Huang vd., 2025). 2020-2025 döneminde, evrişimli sinir ağları (CNN), Transformer mimarileri ve çok modlu genel tıbbi yapay zekâ (GMAI) modellerindeki hızlı gelişim ile pandemi sonrası artan veri hacmi; radyoloji ve dijital patoloji başta olmak üzere tüm görüntüleme alanlarında köklü bir dönüşüm başlatmıştır (Rajpurkar vd., 2022b; Willemink vd., 2020). Bu süreçte yapay zekâ, görüntü rekonstrüksiyonu ve gürültü azaltma (denoising) teknikleriyle düşük doz BT ve MR çekimlerinde radyasyon maruziyetini %50-70 oranında düşürürken, görüntü kalitesini korumayı başarmıştır (R. Huang vd., 2025b). Ayrıca akciğer nodüllerinin tespiti, beyin lezyonlarının hassas segmentasyonu ve dijital patolojide prostat kanseri Gleason skorlaması gibi karmaşık analizlerde uzman hekim düzeyinde veya üzerinde performans sergilemektedir (Rajpurkar vd., 2022a). Tüm bunlara ek olarak, klinik iş akışlarında kritik bulgulara sahip acil vakaların önceliklendirilmesini (triage) sağlayarak raporlama süreçlerinde %20-40 oranında hız artışı ve verimlilik kazandırmaktadır (R. Huang vd., 2025b).

Göğüs Radyografisi, Mamografi ve Beyin MR Uygulamalarında Yapay Zekâ

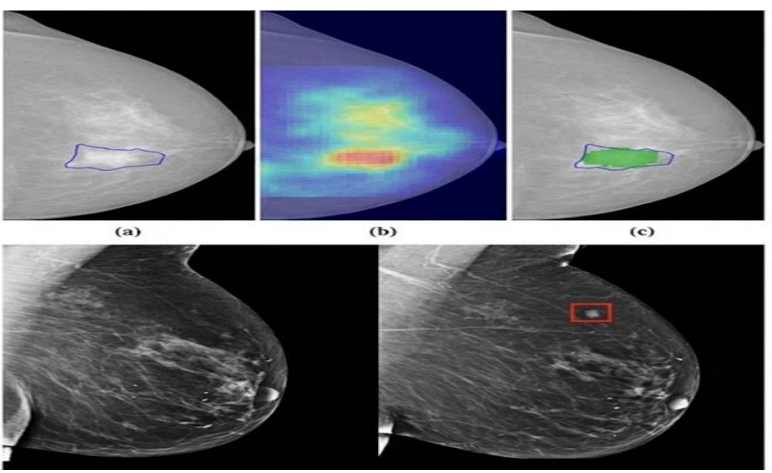
Göğüs radyografisi (CXR), acil servislerden birincil basamak sağlık hizmetlerine kadar pnömoni, tüberküloz, kalp yetmezliği, pnömotoraks, akciğer nodülleri ve COVID-19 gibi hastalıkların taranmasında yaygın olarak kullanılan temel bir görüntüleme yöntemidir. 2025 yılı itibarıyla FDA tarafından onaylanmış 15'ten fazla göğüs radyografisi odaklı yapay zekâ (YZ) sistemi (Aidoc, Annalise.ai, Qure.ai, Oxipit, Lunit INSIGHT CXR vb.) klinik iş akışlarına "güvenlik ağı" (safety net) olarak entegre edilmektedir. Bu sistemler, acil vakaların triyaj süreçlerinde %30-50 oranında zaman tasarrufu sağlamaktadır (Joshi vd., 2024). DenseNet-121 tabanlı CheXNet mimarisi ve güncel türevleri, 14 ve üzeri patoloji tespitinde AUC > 0,96 başarı seviyesine ulaşmıştır (Rajpurkar vd., 2017). Görüntü ile rapor metinlerini birleştiren çok modlu (multimodal) derin öğrenme modelleri, duyarlılık (sensitivite) oranını %98 seviyesine kadar artırmıştır (Xing vd., 2026). Bu modellerde kullanılan Grad-CAM ve heatmap teknikleri, Şekil 6'da modelin odaklandığı patolojik bölgeleri kırmızı-turuncu renklerle görselleştirerek, YZ (XAI) kapsamında klinisyenlerin kararlarını hızlıca doğrulamasına olanak tanır.

Şekil 6: Göğüs RX YZ Heatmap Örnekleri (Van der Velden vd., 2022)



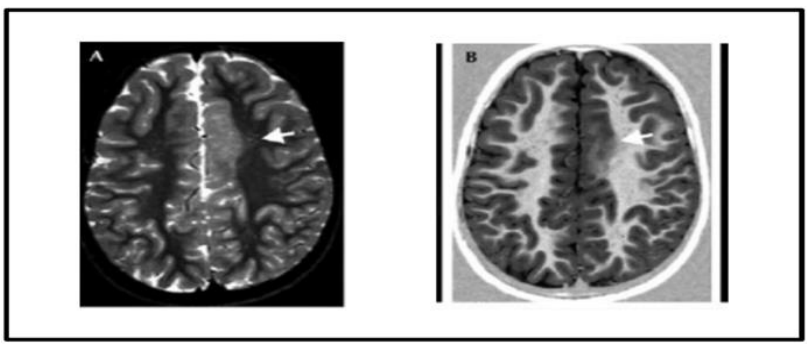
Meme kanseri taramasında altın standart olan mamografide derin öğrenme modelleri kitle, mikrokalsifikasyon, asimetri ve yapısal distorsiyon bulgularını tespit etmede ve BI-RADS risk skorlamasında radyolog performansını yakalamış veya aşmıştır. 2020-2025 döneminde yapay zekâ mamografi taramalarında yanlış negatiflikleri azaltarak erken tanı oranını %9-14 bandında iyileştirmiştir (Maleki & Ghahari, 2025; McKinney vd., 2020). Google Health / DeepMind çalışmaları, radyologlara kıyasla yanlış pozitifleri %5,7-9,4 ve yanlış negatifleri %9,4-14,5 oranında azaltmıştır (McKinney vd., 2020). 71 hastane ve 1,2 milyondan fazla görüntüyle gerçekleştirilen çok merkezli federasyon öğrenmesi (federated learning) çalışmaları, veri gizliliğini koruyarak doğruluğu %5-12 oranında artırmıştır(Maleki & Ghahari, 2025). Günümüzde rutin klinikte kullanılan Transpara, Mammo+ ve CureMetrix gibi 20'den fazla FDA/CE onaylı sistem bulunmaktadır (Joshi vd., 2024; Maleki & Ghahari, 2025). Ayrıca mamografi görüntülerinin klinik verilerle (yaş, aile öyküsü, genetik) birleştirildiği çok modlu yaklaşımlar, 5-10 yıllık risk tahmin doğruluğunu geleneksel modellere göre %15-20 daha başarılı kılmaktadır (Maleki & Ghahari, 2025).Şekil 7

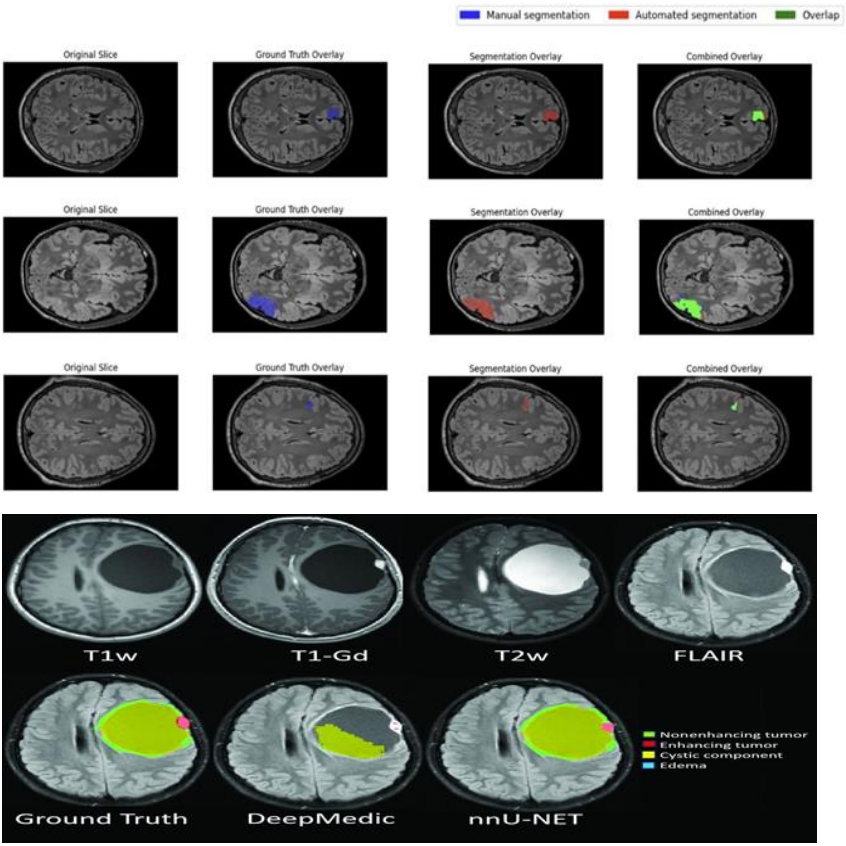
Şekil 7: Mamografi YZ Tespit Örnekleri(Shen vd., 2019)



Beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde ise yapay zekâ; inme, multipl skleroz, beyin tümörleri ve nörodejeneratif hastalıkların tespiti, segmentasyonu ve hacim ölçümünde kritik rol oynamaktadır. Otomatik segmentasyon algoritmaları acil nörolojik vakalarda tanı süresini %30-60 oranında kısaltmıştır (Joshi vd., 2024; Truzman vd., 2026) . Biyomedikal görüntü segmentasyonunda altın standart haline gelen nnU-Net framework'ü ve Swin-UNETR gibi Transformer hibrit mimarileri, ATLAS ve ISLES veri setlerinde Dice skoru 0,92-0,96 ve HD95 <5 mm başarı metriklerine ulaşmıştır. Bu modeller, iskemik dokularda inme çekirdeği (core) ve penumbra alanlarını otomatik olarak segmentleyerek trombolitik tedavi kararlarını hızlandırmaktadır (Truzman vd., 2026). RapidAI, Brainomix e-ASPECTS ve Viz.ai gibi FDA/CE onaylı nörolojik YZ araçları, acil serviste inme tanı süresini 30-45 dakikadan 10-15 dakikaya düşürmekte ve yanlış negatiflik oranını %20-30 azaltmaktadır (Joshi vd., 2024; Truzman vd., 2026). Şekil 8

Şekil 8: Beyin MR Stroke Segmentasyon Örnekleri (Isensee vd., 2021)





Dijital Patolojide Yapay Zekâ: Kolorektal, Prostat ve Meme Kanseri Uygulamaları

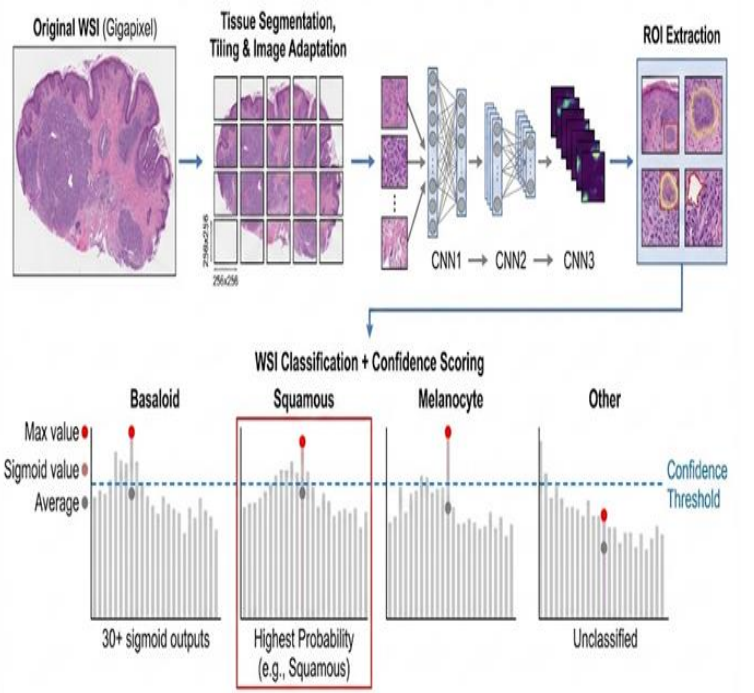
Dijital patoloji, histopatolojik cam lamların yüksek çözünürlüklü taranmasıyla elde edilen gigapiksel boyutundaki **tüm slayt görüntülerinin (Whole Slide Imaging – WSI)** analiz edildiği alandır. Yapay zekâ (YZ), prostat, meme ve kolorektal kanserlerde Gleason skorlaması, Nottingham derecelendirmesi ve tümör infiltrasyonu gibi zaman alıcı ve subjektif görevleri otomatikleştirerek tanısal tutarlılığı artırmaktadır.

FDA onaylı ilk dijital patoloji YZ sistemlerinden biri olan **Paige.AI** (Paige Prostate ve Paige Breast), prostat biyopsilerinde Gleason skorlaması ve kanser derecelendirmesinde patologlar arası uyum oranını (tipik K= 0,70–0,85) aşarak K= 0,95 seviyesine ulaşmıştır. Sistem, Gleason 3+4 ile 4+3 ayrımını %90'ın üzerinde doğrulukla gerçekleştirerek gereksiz biyopsi ihtiyacını %30-50 oranında azaltma potansiyeli sunmaktadır (Raciti vd., 2023). Meme kanserinde ER/PR/HER2 immünohistokimya skorlaması ve mikrometastaz tespitinde K>0,90 başarısı sergilerken, kolorektal kanserde mikrosatellit instabilitesi (MSI), KRAS/BRAF mutasyon tahmini ve tümör-stroma oranı analizlerini çok modlu modellerle gerçekleştirmektedir (Perincheri vd., 2021).

Bütün Slayt Görüntüleme (WSI) ve Foundation Modelleri

WSI teknolojisinde tek bir slayt 40.000 × 40.000 piksel ve üzeri devasa boyutlara ulaştığından klasik evrişimli sinir ağları (CNN) yetersiz kalmaktadır. Bu kısıtı aşmak amacıyla **patch tabanlı yaklaşımlar**, **Transformer mimarileri** ve milyonlarca slayt üzerinde self-supervised yöntemlerle eğitilmiş **temel modeller (foundation models)** (Prov-GigaPath, UNI, Virchow) geliştirilmiştir [2025-2026 itibarıyla öne çıkan bu temel modeller; prostat, meme, akciğer, kolorektal, pankreas, over ve lenfoma dahil 20'den fazla kanser türünü tek bir mimari üzerinden sınıflandırabilmektedir]. Transfer öğrenme (transfer learning) yetenekleri sayesinde nadir kanser türlerinde dahi AUC = 0,95–0,99 performans ve %90'ın üzerinde alt tip ayrımı doğruluk oranına ulaşılabilmektedir (H. Xu vd., 2024). Bu modeller, moleküler alt tip tahmini (MSI, MMR, PD-L1 ekspresyonu) ve prognostik skorlama süreçlerinde kritik bir rol oynamaktadır. Şekil 9

Şekil 9: 2025 WSI Foundation Modelleri Örnekleri Aşağıdaki görseller, Prov-GigaPath veya UNI gibi modellerin WSI'de çoklu kanser türlerini nasıl sınıflandırdığını ve segmentlediğini gösterir.(Lu vd., 2021)

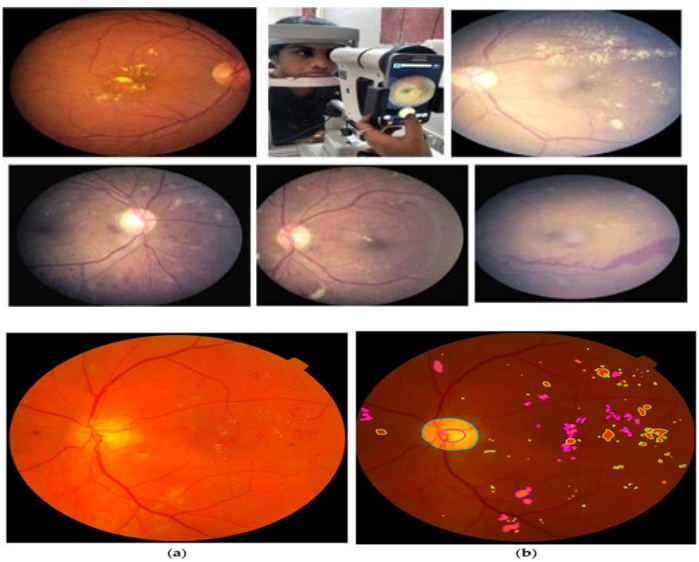


Oftalmoloji, Dermatoloji, Ultrason ve Endoskopide Yapay Zekâ Uygulamaları

Yapay zekâ (YZ) tabanlı otonom teşhis sistemleri, birinci basamak ve kısıtlı kaynaklara sahip klinik ortamlarda uzman hekime erişim engellerini ortadan kaldırarak tanı süreçlerini otomatikleştirmektedir. Oftalmolojide diyabetik retinopati (DR) taraması için geliştirilen ve FDA onayı alan IDx-DR (LumineticsCore), sevk edilebilir diyabetik retinopati (RDR) vakalarının tespitinde son derece yüksek bir performans

sergilemektedir. Çok değerlendiriciyi referans standartlarına dayanan klinik çalışmalarda sistem %99 duyarlılık (%95 CI: 96–100) ve %68 özgüllük oranlarına ulaşmıştır. Sistematik incelemeler ve meta-analizler ise platformun farklı klinik ortamlardaki birleştirilmiş duyarlılığını %95 (%95 CI: 0,82–0,99) olarak doğrulamaktadır. Bu yüksek duyarlılık seviyesi, yanlış negatiflikleri ve gözden kaçan vaka sayısını en aza indirerek erken evrede görme kaybının önlenmesinde hayati rol oynar. Bununla birlikte, görece düşük özgüllük değeri yanlış pozitifleri artırdığından, doğrulama için ikincil hekim değerlendirmesine ihtiyaç vardır (Grzybowski, 2025; Khan vd., 2025) .Şekil 10

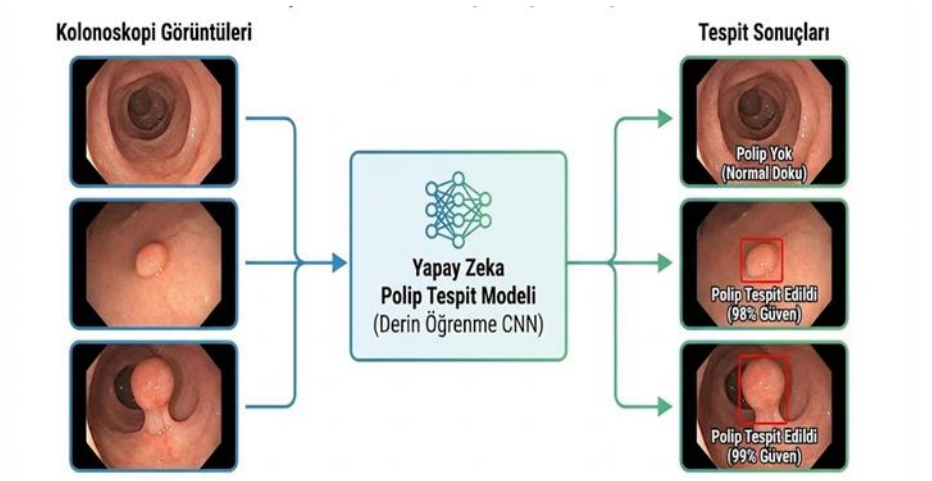
Şekil 10: Diyabetik Retinopati Fundus YZ Tespit(Bellemo vd., 2019)



Gastrointestinal endoskopi ve kolonoskopi uygulamalarında Bilgisayar Destekli Tespit (CADe) sistemleri, gözden kaçan polip ve adenom oranlarını önemli ölçüde düşürerek kolorektal kanser teşhisinde standart tarama kalitesini artırmaktadır. Gerçek zamanlı YZ algoritmaları (örneğin MAGENTIQ-COLO cihazı) iç geçerlilik

testlerinde %99,6 hassasiyet ve %98 özgüllük değerlerine ulaşabilmektedir (Ahmad vd., 2023). Yapılan geniş kapsamlı meta-analizler, CADe destekli kolonoskopinin adenomatöz kaçırma oranını (AMR) belirgin şekilde düşürdüğünü; klinik çalışmalarda polip tespit oranını (PDR) %56,92'den %67,18'e, adenom tespit oranını (ADR) ise %39,49'dan %40,00'e yükselttiğini göstermektedir. Bu performans artışı özellikle 5 mm ve altındaki küçük boyuttaki poliplerin yakalanmasında son derece belirgindir. Yanlış negatifliklerin azalması, süreç içinde gelişebilecek aralık kanseri (interval cancer) riskini düşürmekte ve özellikle deneyimsiz endoskopistlerin öğrenme eğrisini desteklemektedir. Ancak yanlış pozitif tespitler, doku biyopsisi ve takip yükünü artırabildiği için algoritmaların ileri adenom tespiti üzerindeki optimizasyonu devam etmektedir (Kuchana vd., 2026; Maida vd., 2025). Şekil 11

Şekil 11: yapay zekâ (YZ) modelinin kolonoskopi görüntülerindeki polipleri nasıl tespit ettiğini göstermektedir. Model, polipli bölgeleri belirler ve bir güven skoru ile işaretler (Urban vd., 2018).



Klinik Entegrasyon ve İş Akışı Optimizasyonunda Yapay Zekâ

Yapay zekâ (YZ) tabanlı triyaj (triage) sistemleri, radyoloji departmanlarında acil ve kritik bulguların erken tespiti ve önceliklendirilmesi süreçlerinde klinik bakımı doğrudan iyileştirmektedir. Yüksek vaka hacmine sahip acil servislerde ve rutin taramalarda derin öğrenme (DL) algoritmaları, göğüs radyografisi (CXR), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntülerindeki intrakraniyal kanama (ICH), pulmoner emboli (PE) veya pnömotoraks gibi yüksek hayati risk taşıyan patolojileri otomatik olarak tespit eder. Bu tespitlerin ardından sistem, radyolog çalışma listelerini (worklist) gerçek zamanlı olarak yeniden sıralayarak kritik vakaları en üste taşımakta ve tanı gecikmelerini belirgin şekilde azaltmaktadır (Elim Thompson vd., 2025).

Önemli Klinik Bulgular: YZ tabanlı triyaj algoritmalarının entegrasyonu, acil ve hayati risk taşıyan vakalarda ortalama raporlama süresini 7,23 saatten 43 dakikaya düşürmüştür (Momin vd., 2025).Raporlama Hızında Artış: Pulmoner Emboli (PE) tespiti için yapılan Tomografik Pulmoner Anjiyografi (CTPA) çekimlerinde pozitif vakaların radyoloğa ulaşma ve raporlanma hızı %32 oranında artmaktadır (Elim Thompson vd., 2025).Acil vakaların önceliklendirilmesi: İntrakraniyal hemoraji gibi doğrudan cerrahi veya medikal müdahale gerektiren durumlarda bekleme süreleri dakikalar seviyesine inmekte; bu da doku kaybı ve mortalite riskini minimize etmektedir .Klinik İş Gücü Optimizasyonu: Özellikle uzman radyolog eksikliği yaşanan sağlık merkezlerinde ve gece nöbetlerinde YZ, klinisyenlere bir "güvenlik ağı" sunarak karmaşık patolojilere odaklanmalarını sağlamakta ve radyolog yorgunluğundan kaynaklanan gözden kaçırma hatalarını önlemektedir .Bununla birlikte, yayınlanan sistematik incelemeler ve meta-analizler, YZ destekli çalışma listesi optimizasyonunun tanı gecikmelerini azaltmada son derece etkili olduğunu gösterirken,

yanlış pozitiflik oranları (false positive rate) ve algoritmik önyargılar (bias) gibi teknik kısıtların devam ettiğini de vurgulamaktadır. Bu nedenle mevcut sistemler otonom karar vericiler yerine klinik karar destek mekanizması olarak entegre edilmektedir (F. Xu vd., 2026) .

6. Biyoinformatik ve Genomikte Yapay zekâ

Derin Öğrenme Tabanlı Biyoenformatik ve Genomik Analiz Yöntemleri (2020–2025)

2020-2025 yılları arasında derin öğrenme tabanlı yaklaşımlar, GATK gibi klasik biyoenformatik pipeline'ları büyük ölçüde geride bırakarak varyant çağırma ve analiz süreçlerindeki hata oranlarını %50'ye varan oranlarda azaltmıştır (Abdelwahab & Torkamaneh, 2025'a). Bu sıçrama, özellikle PacBio ve Oxford Nanopore gibi uzun okuma (long-read) dizileme teknolojilerinin yaygınlaşmasıyla belirginleşmiştir. Yeni nesil modeller; varyant çağırma, splicing (eklenme) tahmini, protein yapısal analizleri, poligenik risk skorlaması ve tümör genomiklerinde yüksek doğruluk ve klinik kolaylık sağlamaktadır.

Yeni Nesil Varyant Çağırma ve Yapısal Analiz Modelleri

Derin öğrenme modelleri, sekans verisindeki hataları ve karmaşık yapıları çözmede geleneksel istatistiksel yöntemlere kıyasla üstün performans sunmaktadır:

DeepVariant (Google): Konvolüsyonel sinir ağları (CNN) kullanarak ham okuma verilerini piksel tabanlı görüntülere dönüştürür ve varyantları sınıflandırır. Illumina, PacBio HiFi ve Oxford Nanopore verilerinde %99,94'e varan doğruluk elde edilmektedir. İlk sürümü 2018'de yayımlanan modelin, 2020-2025 dönemindeki güncellemeleri (v1.0 ve sonrası) ve 2021 sürümleriyle uzun okuma desteği ve haplotagging uyumu güçlendirilmiştir (DePristo & Poplin, 2017; Shafin vd., 2021).

Clair3: Transformer mimarisini pileup ve tam hizalama (full-alignment) entegrasyonuyla birleştirerek sıralama hatalarını düzeltir. Düşük kapsama sahip (<10x) Oxford Nanopore verilerinde dahi

%98,5 F1 skorunun üzerine çıkar. 2022'de temelleri atılan model, 2023-2025 yılları arasında 1.000'den fazla klinik laboratuvarda standart hâline gelmiş; trio ve multi-platform desteklerinin yanı sıra 2025'te uzun okuma RNA-seq analizleri için Clair3-RNA uzantısını geliştirmiştir (Zheng vd., 2022, 2025).

SpliceAI: Derin kalıntı sinir ağlarını (Deep Residual Neural Network) kullanarak pre-mRNA sekanslarından splice junction (eklenme bölgesi) donor ve acceptor sitelerini %94-97 doğrulukla tahmin eder (Jaganathan vd., 2019). ACMG/AMP klinik yorumlama standartlarını otomatikleştirerek veri yorumlama süresini saatlerden dakikalara indirir. 2020-2025 arasındaki güncellemeler, dokuya özgü modeller ve yeniden uygulamalarla performansını artırmıştır (Chao vd., 2025; Zeng & Li, 2022).

PrimateAI-3D: 3D CNN mimarisini AlphaFold DB'den elde edilen protein yapılarıyla entegre ederek missense (yanlış anlamlı) varyantların patojenitesini tahmin eder. 2023 yılında Science dergisinde yayımlanan ve 233 primat türüne ait 4,5 milyondan fazla varyantla eğitilen model, en yüksek özgüllüğe (~0,99) ve pozitif öngörü değerine (PPV ~0,93) ulaşarak AlphaMissense modelini geride bırakmıştır (Gao vd., 2023). 2024-2025 karşılaştırmalı çalışmalarında nadir varyant sınıflandırmasındaki %96 hassasiyeti doğrulanmış, nadir hastalık tanısında %25 iyileşme sağlayarak 2025'te rutin klinik kullanıma girmiştir (Parry vd., 2024).

Poligenik Risk Skorları (PRS) ve Popülasyon Genomiği

Klasik GWAS verilerinden elde edilen poligenik etkileri entegre eden Bayesian tabanlı yeni nesil PRS modelleri (PRS-CSx, LDpred2, SBayesRC), 100.000 ile 1 milyon arasındaki SNP'yi işleyebilmektedir. Meme kanseri, koroner arter hastalığı ve Tip 2 diyabet gibi karmaşık hastalıklarda AUC 0,82-0,89 aralığına ulaşılmıştır.

PRS-CSx: Çapraz popülasyon transfer öğrenmesi (cross-population transfer learning) kullanarak, özellikle veri seti kısıtlı Afrika ve Asya kökenli popülasyonlarda tahmin doğruluğunu artırır (Afrika kohortlarında %15-20 artış).

Türkiye Genom Projesi: 2025 itibarıyla yaklaşık 2.500 bireyden örnek toplanmış ve bunların yarısı dizilenmiştir. Federatif öğrenme (federated learning) yöntemleriyle etnik çeşitlilik korunarak Türkiye

popülasyonuna özgü PRS modelleri geliştirilmektedir. Bu çalışmalar, PGSXplorer gibi pipeline'lar üzerinden Tip 2 diyabet gibi hastalıklarda Avrupa merkezli modellere kıyasla %18 performans artışı sağlamaktadır.

Tümör Genomikleri ve Kanser Mutasyon Analizleri
2024-2025 döneminde derin öğrenme, somatik mutasyon tespiti ve Tümör Mutasyon Yükü (TMB) tahmininde ön plana çıkmıştır:
MoMut / NeuSomatic Serisi: Somatik mutasyon tespiti ve immünoterapi yanıtlarının öngörülmesi amacıyla geliştirilen CNN tabanlı modeller, %90'ın üzerinde doğruluk oranlarına ulaşmıştır (C. Zeng & Li, 2022).
.**HRDetect / CHORD (Transformer Sürümleri):** Homolog Rekombinasyon Eksikliği (HRD) tespiti ve PARP inhibitörü tedavi yanıtlarının öngörülmesinde %96 doğruluk sağlayarak pan-kanser kohortlarında tedavi başarısını artırmaktadır (Chao vd., 2025).

Çok Bileşenli Omik Verilerinin Entegrasyonu, Tek Hücre Analizleri ve İlaç Keşfi

Biyoenformatik ve genomik araştırmalar, çoklu omik (multi-omics) verilerinin entegrasyonu, tek hücre/uzamsal (spatial) analizler ve yapay zekâ destekli ilaç keşfi süreçleri ile büyük ölçekli temel modeller (foundation models) ve grafik sinir ağları sayesinde köklü bir değişim yaşamaktadır.

Çok Bileşenli Omik Verilerinin Entegrasyonu (Multi-omics)

Farklı omik katmanlarının (DNA, RNA, protein, epigenom) birlikte modellenmesi; kanser alt tiplerinin belirlenmesi, karmaşık biyolojik mekanizmaların çözülmesi ve nadir hastalıkların teşhisinde kritik rol oynamaktadır:

Multi-omics Temel Modelleri (Foundation Models):

xGene: DNA, RNA ve protein verilerini bütünleşik olarak işleyen 8 milyar (8B) parametreli devasa bir temel modeldir. Kanser alt tiplerinin sınıflandırılmasında ve biyomoleküler etkileşimlerin haritalandırılmasında yüksek doğruluk sağlar. Benzer bir yaklaşımı benimseyen *mosGraphGPT* ve *CREf* gibi modellerle birlikte çok omikli veri entegrasyonuna öncülük etmektedir (H. Zhang vd., 2024).

Varyasyonel Otoenkoder Tabanlı Modeller:

MOFA-X / MOFA+: Variational Autoencoder (VAE) mimarisini kullanarak farklı omik veri tiplerini ortak bir gizli alanda (latent space) birleştirir. Özellikle karmaşık ve nadir hastalıkların moleküler altyapısının ortaya çıkarılmasında belirgin bir performans artışı sağlar (Argelaguet vd., 2018).

Geniş Ölçekli Nadir Hastalık Tanı Sistemleri:

ENCORE: Karczewski ve ekibinin öncülük ettiği, *gnomAD* ve *Pan-UK Biobank* gibi devasa genomik veritabanlarıyla entegre çalışan geniş ölçekli bir tanı pipeline'ıdır. Popülasyon ölçeğindeki GWAS ve genom verilerini entegre ederek nadir hastalıkların genetik varyant haritalamasını hızlandırır.

Tek Hücre ve Uzamsal Omikler (Single-Cell & Spatial Omics)

Tek hücre düzeyindeki RNA dizileme (scRNA-seq) ve uzamsal transcriptomik verilerinin anlamlandırılmasında transformer tabanlı büyük dil ve temel modelleri öne çıkmaktadır:

scGPT, scBERT ve Geneformer: Hücresel düzeydeki gen ifade profillerini (gene expression profiles) öğrenmek üzere milyonlarca tek hücre verisiyle eğitilmiş transformer modelleridir. Hücre türü anotasyonu (cell type annotation), hücre durumu tahminleri ve gen düzenleyici ağların (GRN) modellenmesinde yüksek başarı göstermektedir (Cui vd., 2024).

İlaç Keşfi ve Yeniden Konumlandırma (Repurposing)

Yapay zekâ (YZ), ilaç geliştirme süreçlerinde maliyetleri ve süreleri dramatik şekilde azaltmakla birlikte, güncel tabloda doğrudan "üretken YZ" tasarımıyla FDA onayı almış molekül sayısı hâlen sınırlıdır. 2025 yılı verilerine göre FDA tarafından onaylanan 46 yeni molekülün bir kısmı YZ destekli hızlandırılmış keşif süreçlerinden faydalanmıştır. Ancak tam anlamıyla YZ tarafından tasarlanan moleküller ağırlıklı olarak Faz II ve Faz III klinik deneme aşamalarında yer almaktadır. Yapay zekânın asıl etkisi isabetli molekül optimizasyonu (hit-to-lead) ve mevcut ilaçların yeniden konumlandırılması (repurposing) alanlarında görülmektedir.

AlphaFold 3 (Google DeepMind): Protein-ligand afinitesini deneysel doğruluk seviyesinde tahmin ederek geleneksel yöntemlerle aylar süren hit-to-lead optimizasyon sürecini günlere indirir. Diffusion tabanlı mimarisi sayesinde protein, ligand, nükleik asit (DNA/RNA) ve kimyasal modifikasyona uğramış moleküler komplekslerin bütünleşik (joint) 3D yapılarını yüksek hassasiyetle öngörür (Abramson vd., 2024b).

RoseTTAFold All-Atom (RFAA): Atom seviyesindeki (all-atom) temsil yeteneğiyle protein-ligand, protein-DNA/RNA ve enzim-substrat etkileşimlerini yüksek doğrulukla modelleyerek de novo ilaç tasarımını ve moleküler docking süreçlerini hızlandırır (Krishna vd., 2024).

TxGNN: 17.000'den fazla hastalık ve 8.000'den fazla terapötik adayı kapsayan grafik temel modelidir (Graph Foundation Model). Zero-shot öğrenme yeteneğiyle, özellikle tedavi seçeneği kısıtlı olan nadir hastalıklar için mevcut ilaçların yeniden konumlandırma adaylarını önerir. TxGNN tarafından önerilen bazı aday moleküller Faz III klinik deneme aşamasına kadar ilerlemiştir (K. Huang vd., 2024).

Klinik Genomik ve Kişiselleştirilmiş Tıp Uygulamaları

2025 yılı itibarıyla klinik genomik ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları, küresel veri paylaşım standartları, yapay zekâ destekli yenidoğan taramaları ve elektronik sağlık kayıtlarına entegre farmakogenomik karar destek sistemleri sayesinde hızlı bir dönüşüm yaşamaktadır.

Uluslararası Genomik İş Birlikleri ve Mahremiyet Odaklı Veri Paylaşımı (GA4GH ve FEGA)

Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH) standartları, federatif öğrenme (federated learning) ve dağıtık veri paylaşım mimarilerini destekleyerek uluslararası genomik iş birliğini güçlendirmektedir. GA4GH'nin 2025 yılı etkinlikleri (April Connect 2025 ve 13th Plenary) ile Federated European Genome-phenome Archive (FEGA) gibi projeler mahremiyet koruyucu (privacy-preserving) yaklaşımı merkeze almaktadır.

Bu mimaride, hassas klinik ve genomik veriler yerel sunucularda/kurumlarda saklanırken, merkezi sunucu yalnızca model güncellemelerini koordine eder. Bu sayede veri erişiminde %70'e varan iyileşme potansiyeli sağlanmakta; Avrupa, ABD ve İngiltere gibi birçok ülke ulusal genom projelerini federatif modeller aracılığıyla entegre etmektedir (Trainque, 2021).

Yenidoğan Tarama Programlarında Genomik Sekanslama (NBSeq) ve AI

Yenidoğan tarama programlarına Yeni Nesil Dizileme (NGS) ve yapay zekâ entegrasyonu, özellikle tedavi edilebilir Mendeliyen hastalıkların (örneğin doğuştan metabolik hastalıkların) erken tespitinde çığır açmaktadır. Newborn Genomic Sequencing (NBSeq) yöntemleri, yüzlerce çocukluk dönemi hastalığını saatler veya günler içinde teşhis edebilmektedir.

BEACONS (ABD): 2025 yılında 30.000 yenidoğana ulaşmayı hedefleyen ulusal bir girişimdir.

İngiltere Ulusal Programı: Whole Genome Sequencing (WGS) taramasını 2030 yılına kadar evrensel erişime açmayı planlamaktadır.

BabySeq Projesi: İkinci iterasyonuyla genomik taramaların klinik, davranışsal ve ekonomik çıktısını değerlendirmekte; tedavi edilebilir koşullarda erken müdahale ile %40 civarında klinik iyileşme potansiyeli sunmaktadır (Smith vd., 2024).

Farmakogenomik Karar Destek Sistemleri ve Doz Optimizasyonu

Farmakogenomik uygulamalar, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Level A kılavuzlarını elektronik sağlık kayıtlarına (EHR) doğrudan entegre etmektedir.

VSPGx vb. Otomatik Araçlar: NGS verilerinden diplotipleri otomatik olarak yorumlayarak CPIC kılavuzları doğrultusunda klinik doz önerileri üretmektedir.

Federatif PRS Entegrasyonu: Özellikle onkoloji ve nadir hastalık klinik denemelerinde federatif Poligenik Risk Skoru (PRS) yaklaşımlarının kullanılması, ilaç doz ayarlamasında %25'e varan optimizasyon sağlamaktadır (Fortier vd., 2025).

7. Etik, Düzenleyici Çerçeveler ve Gelecek Yönelimleri

Biyomedikal yapay zekânın (YZ) klinik pratiğe aktarılması; yalnızca yüksek model başarımıyla değil, aynı zamanda etik ilkelere uyum, uluslararası düzenleyici çerçevelere entegrasyon ve teknik güvenilirlik standartlarının karşılanmasıyla da mümkündür. Sağlıkta YZ uygulamalarının toplumun tüm kesimleri için adil, güvenilir, şeffaf ve güvenli bir yapıda sürdürülmesi bu ilkelere bağlıdır.

Algoritmik Önyargı (Bias), Temsil Adaleti ve Eşitsizlikler

Biyomedikal YZ modelleri, eğitildikleri verilerin kalitesini ve toplumsal yapısını yansıtır. Eğitim veri setlerinde belirli demografik grupların (ırk, etnik köken, cinsiyet, yaş, sosyoekonomik düzey veya coğrafi bölge) yetersiz temsil edilmesi, algoritmik önyargıya (*algorithmic bias*) ve klinik eşitsizliklerin derinleşmesine yol açar (Seyyed-Kalantari vd., 2021)

Veri Seti Temsilinde Adalet: Dermatoloji modellerinin ağırlıklı olarak açık tenli bireylerin verileriyle eğitilmesi, Fitzpatrick V–VI kategorisindeki koyu tenli bireylerde melanom tespit başarısının düşmesine neden olabilir. Benzer şekilde, kardiyolojik YZ modellerinin çoğunlukla erkek hastaların verileriyle oluşturulması, kadınlarda atipik enfarktüs bulgularının atlanma riskini artırır.

Sosyoekonomik ve Bölgesel Eşitsizlikler: Yüksek gelirli ülkelerin veya sevk merkezlerinin (üniversite/şehir hastaneleri) verileriyle eğitilen modeller, düşük kaynaklı bölgelerde (birinci basamak sağlık tesisleri veya gelişmekte olan ülkeler) kullanıldığında cihaz ve popülasyon uyumsuzluğundan dolayı performans kaybı yaşar.

Önyargıyı Azaltma Stratejileri:

Eğitim Öncesi (Pre-processing): Sentetik veri üretimi (SMOTE, GAN) ve dengeli örnekleme yöntemleriyle azınlık gruplarının temsilini artırmak. Eğitim Sırası (In-processing): Adil kayıp fonksiyonları (fairness-aware loss functions) kullanarak modelin belirli demografik özelliklere duyarlılığını kısıtlamak. Eğitim Sonrası (Post-processing): Farklı hasta alt grupları için karar eşiklerini (decision thresholds) gruba özgü olarak kalibre etmek.

Model Kalibrasyonu, Dış Validasyon ve Güvenilirlik Standartları (TRIPOD-AI, DECIDE-AI)

Klinik karar destek sistemlerinin güvenilirliği, iç validasyon başarımının (örneğin eğitim veri setindeki yüksek AUC değerleri) ötesinde, gerçek dünya koşullarında sergilediği tutarlılığa bağlıdır.

Model Kalibrasyonu: Bir YZ modelinin ürettiği olasılık skorunun, gerçek klinik riskle ne kadar örtüştüğünü ifade eder. Kalibrasyonu bozuk bir model, yüksek doğruluk oranına sahip görünse bile hastanın riskini aşırı veya eksik tahmin ederek yanlış tedavi kararlarına yol açabilir (Collins vd., 2024).

Dış Validasyon (*External Validation*) ve Domain Shift: Farklı hastanelerde, farklı tarayıcı/cihaz tiplerinde ve yeni hasta popülasyonlarında modelin test edilmesi zorunludur. Cihaz güncellemeleri veya hasta profilindeki değişimlerden kaynaklanan alan kaymaları (*domain shift*), modelin tahmin gücünü önemli ölçüde düşürebilir (Guo vd., 2017b; Rieke vd., 2020c).

Uluslararası Raporlama Standartları:

TRIPOD-AI (*Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis- AI*): Yapay zekâ tabanlı tanı ve öngörü modellerinin geliştirilme, eğitilme ve doğrulanma aşamalarının şeffaf biçimde raporlanmasını düzenleyen uluslararası kılavuzdur.

DECIDE-AI (*Development and Evaluation of Clinical AI models*): YZ sistemlerinin erken aşama klinik değerlendirmeleri ve pilot uygulamalarında hasta güvenliğini, insan-makine etkileşimini ve klinik karar süreçlerini standartlaştıran bir protokol çerçevesidir (Vasey vd., 2022).

Veri Gizliliği, Güvenlik ve Düzenleyici Düzenlemeler (AI Act, FDA GMLP)

Tıbbi YZ sistemlerinin ticarileşmesi ve rutin klinik kullanıma girmesi, katı yasal mevzuat ve teknik güvenlik standartları kapsamında denetlenmektedir.

Veri Gizliliği ve Güvenliği (GDPR / KVKK): Tıbbi verilerin mahremiyeti esastır. Model eğitimi ve validasyonu sırasında anonimleştirme ve de-identifikasyon teknikleri kullanılır. Federated learning (federatif öğrenme) ve diferansiyel gizlilik (*differential privacy*) gibi teknikler, veriyi kurum içinde tutarak model parametrelerinin güvenli bir biçimde paylaşılmasını sağlar.

AB Yapay Zekâ Yasası (*EU AI Act*): Sağlık alanında kullanılan YZ sistemlerinin büyük bir kısmı "yüksek riskli" (*high-risk*) kategorisinde değerlendirilmektedir. Bu sistemler için (Patsuriia & Mykhailichenko, 2025): Risk yönetim sistemlerinin kurulması,

- Veri kalitesi ve yönetim standartlarının sağlanması,
- Teknik dokümantasyon ve izlenebilirlik (*auditability*),
- Sürekli insan gözetimi (*human-in-the-loop*) zorunlu tutulmaktadır.

FDA İyi Yapay Zekâ Uygulamaları (*Good Machine Learning Practice - GMLP*): ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Kanada Sağlık Bakanlığı ve İngiltere MHRA iş birliğiyle yayınlanan GMLP ilkeleri, biyomedikal YZ ürünlerinin tüm yaşam döngüsü (total product lifecycle) boyunca güvenliğini düzenler. GMLP, veri yönetiminden model güncellemelerine, klinik doğrulama süreçlerinden pazarlama sonrası izleme (post-market surveillance) mekanizmalarına kadar 10 temel kurala dayanır (Working, 2025).

Kaynakça

Abdelwahab, O., & Torkamaneh, D. (2025a). Artificial intelligence in variant calling: A review. *Frontiers in Bioinformatics*, *5*, 1574359.

Abdelwahab, O., & Torkamaneh, D. (2025b). Artificial intelligence in variant calling: A review. *Frontiers in Bioinformatics*, *5*, 1574359.

Abramson, J., Adler, J., Dunger, J., Evans, R., Green, T., Pritzel, A., Ronneberger, O., Willmore, L., Ballard, A. J., & Bambrick, J. (2024a). Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. *Nature*, *630*(8016), 493-500.

Abramson, J., Adler, J., Dunger, J., Evans, R., Green, T., Pritzel, A., Ronneberger, O., Willmore, L., Ballard, A. J., & Bambrick, J. (2024b). Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. *Nature*, *630*(8016), 493-500.

Ahmad, A., Wilson, A., Haycock, A., Humphries, A., Monahan, K., Suzuki, N., Thomas-Gibson, S., Vance, M., Bassett, P., & Thiruvilangam, K. (2023). Evaluation of a real-time computer-aided polyp detection system during screening colonoscopy: AI-DETECT study. *Endoscopy*, *55*(04), 313-319.

Argelaguet, R., Velten, B., Arnol, D., Dietrich, S., Zenz, T., Marioni, J. C., Buettner, F., Huber, W., & Stegle, O. (2018). Multi-Omics Factor Analysis—A framework for unsupervised integration of multi-omics data sets. *Molecular systems biology*, *14*(6), MSB178124.

Azizi, S., Culp, L., Freyberg, J., Mustafa, B., Baur, S., Kornblith, S., Chen, T., Tomasev, N., Mitrović, J., & Strachan, P. (2023). Robust and data-efficient generalization of self-supervised machine learning for diagnostic imaging. *Nature Biomedical Engineering*, *7*(6), 756-779.

Bellemo, V., Lim, G., Rim, T. H., Tan, G. S., Cheung, C. Y., Sadda, S., He, M., Tufail, A., Lee, M. L., & Hsu, W. (2019). Artificial intelligence screening for diabetic retinopathy: The real-world emerging application. *Current diabetes reports*, *19*(9), 72.

Chao, K.-H., Mao, A., Liu, A., Salzberg, S. L., & Pertea, M. (2025). OpenSpliceAI provides an efficient modular implementation

of SpliceAI enabling easy retraining across nonhuman species. *Elife*, *14*, RP107454.

Chattopadhay, A., Sarkar, A., Howlader, P., & Balasubramanian, V. N. (2018). *Grad-cam++: Generalized gradient-based visual explanations for deep convolutional networks*. 839-847.

Chicco, D., & Jurman, G. (2023). The Matthews correlation coefficient (MCC) should replace the ROC AUC as the standard metric for assessing binary classification. *BioData mining*, *16*(1), 4.

Cho, H., Froelicher, D., Chen, J., Edupalli, M., Pyrgelis, A., Troncoso-Pastoriza, J. R., Hubaux, J.-P., & Berger, B. (2025). Secure and federated genome-wide association studies for biobank-scale datasets. *Nature Genetics*, *57*(4), 809-814.

Collins, G. S., Moons, K. G., Dhiman, P., Riley, R. D., Beam, A. L., Van Calster, B., Ghassemi, M., Liu, X., Reitsma, J. B., & Van Smeden, M. (2024). TRIPOD+ AI statement: Updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *bmj*, *385*.

Collins, G. S., Reitsma, J. B., Altman, D. G., & Moons, K. G. (2015). Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement. *Journal of British Surgery*, *102*(3), 148-158.

Cui, H., Wang, C., Maan, H., Pang, K., Luo, F., Duan, N., & Wang, B. (2024). scGPT: toward building a foundation model for single-cell multi-omics using generative AI. *Nature methods*, *21*(8), 1470-1480.

DeGrave, A. J., Janizek, J. D., & Lee, S.-I. (2021). AI for radiographic COVID-19 detection selects shortcuts over signal. *Nature Machine Intelligence*, *3*(7), 610-619.

DePristo, M., & Poplin, R. (2017). DeepVariant: Highly accurate genomes with deep neural networks. *Google AI Blog*.

Elim Thompson, Y. L., Fergus, J., Chung, J., Delfino, J. G., Chen, W., Levine, G. M., & Samuelson, F. W. (2025). Impact of AI-Triage on Radiologist Report Turnaround Time: Real-World Time-Savings and Insights from Model Predictions. *arXiv e-prints*, arXiv-2510.

Fortier, N., Rudy, G., & Scherer, A. (2025). VSPGx: A High-Accuracy Pharmacogenomics Interpretation Software Solution with Automated CPIC Guideline Integration. *bioRxiv*, 2025-11.

Fotouhi, S., Asadi, S., & Kattan, M. W. (2019). A comprehensive data level analysis for cancer diagnosis on imbalanced data. *Journal of biomedical informatics*, *90*, 103089.

Gao, H., Hamp, T., Ede, J., Schraiber, J. G., McRae, J., Singer-Berk, M., Yang, Y., Dietrich, A. S., Fiziev, P. P., & Kuderna, L. F. (2023). The landscape of tolerated genetic variation in humans and primates. *Science*, *380*(6648), eabn8153.

Graber, D., Stockinger, P., Meyer, F., Mishra, S., Horn, C., & Buller, R. (2024). GEMS: A Generalizable GNN Framework For Protein-Ligand Binding Affinity Prediction Through Robust Data Filtering and Language Model Integration. *bioRxiv*.

Grzybowski, A. (2025). Artificial Intelligence and Prediction of Eye Diseases. *Artificial Intelligence in Ophthalmology*, 373.

Guo, C., Pleiss, G., Sun, Y., & Weinberger, K. Q. (2017a). *On calibration of modern neural networks*. 1321-1330.

Guo, C., Pleiss, G., Sun, Y., & Weinberger, K. Q. (2017b). *On calibration of modern neural networks*. 1321-1330.

Hassan, E., & Ghadiri, H. (2025). Advancing brain tumor classification: A robust framework using EfficientNetV2 transfer learning and statistical analysis. *Computers in Biology and Medicine*, *185*, 109542.

Huang, K., Chandak, P., Wang, Q., Havaldar, S., Vaid, A., Leskovec, J., Nadkarni, G. N., Glicksberg, B. S., Gehlenborg, N., & Zitnik, M. (2024). A foundation model for clinician-centered drug repurposing. *Nature Medicine*, *30*(12), 3601-3613.

Huang, R., Meng, X., Zhang, X., Luo, Z., Cao, L., Feng, Q., Ma, G., Dong, D., & Wang, Y. (2025). Artificial intelligence-driven change redefining radiology through interdisciplinary innovation. *Interdisciplinary Medicine*, *3*(1), e20240063.

Huang, Y., Shakeri, F., Dolz, J., Boudiaf, M., Bahig, H., & Ben Ayed, I. (2024). *Lp++: A surprisingly strong linear probe for few-shot clip*. 23773-23782.

Isensee, F., Jaeger, P. F., Kohl, S. A., Petersen, J., & Maier-Hein, K. H. (2021). nnU-Net: A self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. *Nature methods*, *18*(2), 203-211.

Jaganathan, K., Panagiotopoulou, S. K., McRae, J. F., Darbandi, S. F., Knowles, D., Li, Y. I., Kosmicki, J. A., Arbelaez, J., Cui, W., & Schwartz, G. B. (2019). Predicting splicing from primary sequence with deep learning. *Cell*, *176*(3), 535-548.

Jin, D., Pan, E., Oufattole, N., Weng, W.-H., Fang, H., & Szolovits, P. (2021). What disease does this patient have? A large-scale open domain question answering dataset from medical exams. *Applied Sciences*, *11*(14), 6421.

Joshi, G., Jain, A., Araveeti, S. R., Adhikari, S., Garg, H., & Bhandari, M. (2024). FDA-approved artificial intelligence

and machine learning (AI/ML)-enabled medical devices: An updated landscape. *Electronics*, *13*(3), 498.

Kazijevs, M., & Samad, M. D. (2023). Deep imputation of missing values in time series health data: A review with benchmarking. *Journal of biomedical informatics*, *144*, 104440.

Khan, Z., Gaidhane, A. M., Singh, M., Ganesan, S., Kaur, M., Sharma, G. C., Rani, P., Sharma, R., Thapliyal, S., & Kushwaha, M. (2025). Diagnostic accuracy of IDX-DR for detecting diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *American journal of ophthalmology*, *273*, 192-204.

Koh, P. W., Nguyen, T., Tang, Y. S., Mussmann, S., Pierson, E., Kim, B., & Liang, P. (2020). *Concept bottleneck models*. 5338-5348.

Krishna, R., Wang, J., Ahern, W., Sturmfels, P., Venkatesh, P., Kalvet, I., Lee, G. R., Morey-Burrows, F. S., Anishchenko, I., & Humphreys, I. R. (2024). Generalized biomolecular

modeling and design with RoseTTAFold All-Atom. *Science*, *384*(6693), eadl2528.

Kuchana, S. K., Repalle, U. K., Alahari, N. V., Kondamuri, M., Manduva, S. K., Vanguru, R. V., Gorle, S. A., & Alahari, S. K. (2026). Artificial Intelligence in Oncology: A Comprehensive Cross-Cancer Translational Readiness Analysis Across 18 Malignancies. *Cancers*, *18*(10), 1543.

Li, C., Wong, C., Zhang, S., Usuyama, N., Liu, H., Yang, J., Naumann, T., Poon, H., & Gao, J. (2023). Llava-med: Training a large language-and-vision assistant for biomedicine in one day. *Advances in neural information processing systems*, *36*, 28541-28564.

Liu, T., Siegel, E., & Shen, D. (2022). Deep learning and medical image analysis for COVID-19 diagnosis and prediction. *Annual review of biomedical engineering*, *24*(1), 179-201.

Lu, M. Y., Williamson, D. F., Chen, T. Y., Chen, R. J., Barbieri, M., & Mahmood, F. (2021). Data-efficient and weakly

supervised computational pathology on whole-slide images. *Nature biomedical engineering*, *5*(6), 555-570.

Lundberg, S. M., Erion, G., Chen, H., DeGrave, A., Prutkin, J. M., Nair, B., Katz, R., Himmelfarb, J., Bansal, N., & Lee, S.-I. (2020). From local explanations to global understanding with explainable AI for trees. *Nature machine intelligence*, *2*(1), 56-67.

Lundberg, S. M., & Lee, S.-I. (2017). A unified approach to interpreting model predictions. *Advances in neural information processing systems*, *30*.

Luo, R., Sun, L., Xia, Y., Qin, T., Zhang, S., Poon, H., & Liu, T.-Y. (2022). BioGPT: generative pre-trained transformer for biomedical text generation and mining. *Briefings in bioinformatics*, *23*(6), bbac409.

Maida, M., Marasco, G., Maas, M., Ramai, D., Spadaccini, M., Sinagra, E., Facciorusso, A., Siersema, P., & Hassan, C. (2025). Effectiveness of artificial intelligence assisted colonoscopy on adenoma and polyp miss rate: A meta-

analysis of tandem RCTs. *Digestive and Liver Disease*, *57*(1), 169-175.

Maleki, M., & Ghahari, S. (2025). Multimodal Generative AI in Diagnostics: Bridging Medical Imaging and Clinical Reasoning. Analytics 2025, 1, 0. *innovations*, *50*, 174.

McKinney, S. M., Sieniek, M., Godbole, V., Godwin, J., Antropova, N., Ashrafian, H., Back, T., Chesus, M., Corrado, G. S., & Darzi, A. (2020). International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*, *577*(7788), 89-94.

Momin, E., Cook, T., Gershon, G., Barr, J., De Cecco, C. N., & van Assen, M. (2025). Systematic review on the impact of deep learning-driven worklist triage on radiology workflow and clinical outcomes. *European radiology*, *35*(11), 6879-6893.

Moor, M., Banerjee, O., Abad, Z. S. H., Krumholz, H. M., Leskovec, J., Topol, E. J., & Rajpurkar, P. (2023). Foundation models for generalist medical artificial intelligence. *Nature*, *616*(7956), 259-265.

Moor, M., Huang, Q., Wu, S., Yasunaga, M., Dalmia, Y., Leskovec, J., Zakka, C., Reis, E. P., & Rajpurkar, P. (2023). *Med-flamingo: A multimodal medical few-shot learner*. 353-367.

Niculescu-Mizil, A., & Caruana, R. (2005). *Predicting good probabilities with supervised learning*. 625-632.

Noseworthy, P. A., Attia, Z. I., Brewer, L. C., Hayes, S. N., Yao, X., Kapa, S., Friedman, P. A., & Lopez-Jimenez, F. (2020). Assessing and mitigating bias in medical artificial intelligence: The effects of race and ethnicity on a deep learning model for ECG analysis. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *13*(3), e007988.

Oquab, M. (2023). DINOv2: Learning robust visual features without supervision.[PREPRINT]. *arXiv*.

Oquab, M., Darcet, T., Moutakanni, T., Vo, H., Szafraniec, M., Khalidov, V., Fernandez, P., Haziza, D., Massa, F., & El-Nouby, A. (2023a). Dinov2: Learning robust visual features without supervision. *arXiv preprint arXiv:2304.07193*.

Oquab, M., Darcet, T., Moutakanni, T., Vo, H., Szafraniec, M., Khalidov, V., Fernandez, P., Haziza, D., Massa, F., & El-Nouby, A. (2023b). Dinov2: Learning robust visual features without supervision. *arXiv preprint arXiv:2304.07193*.

Özbey, M., Dalmaz, O., Dar, S. U., Bedel, H. A., Özturk, Ş., Güngör, A., & Cukur, T. (2023). Unsupervised medical image translation with adversarial diffusion models. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *42*(12), 3524-3539.

Parry, D. A., Bosc, T., Hamp, T., Fiziev, P. P., Sharma, A., Kassam, I., McRae, J., & Farh, K. K.-H. (2024). PrimateAI-3D outperforms AlphaMissense in real-world cohorts. *medRxiv*, 2024-01.

Pati, S., Kumar, S., Varma, A., Edwards, B., Lu, C., Qu, L., Wang, J. J., Lakshminarayanan, A., Wang, S., & Sheller, M. J. (2024). Privacy preservation for federated learning in health care. *Patterns*, *5*(7).

Patsuriia, N., & Mykhailichenko, O. (2025). Overview of European Union Legislative Approaches to the Regulation of Artificial Intelligence in Healthcare. *Law Ukr.: Legal J.*, 90.

Perincheri, S., Levi, A. W., Celli, R., Gershkovich, P., Rimm, D., Morrow, J. S., Rothrock, B., Raciti, P., Klimstra, D., & Sinard, J. (2021). An independent assessment of an artificial intelligence system for prostate cancer detection shows strong diagnostic accuracy. *Modern Pathology*, *34*(8), 1588-1595.

Pinaya, W. H., Graham, M. S., Gray, R., Da Costa, P. F., Tudosiu, P.-D., Wright, P., Mah, Y. H., MacKinnon, A. D., Teo, J. T., & Jager, R. (2022). *Fast unsupervised brain anomaly detection and segmentation with diffusion models*. 705-714.

Piovani, D., Sokou, R., Tsantes, A. G., Vitello, A. S., & Bonovas, S. (2023). *Optimizing clinical decision making with decision curve analysis: İnsights for clinical investigators*. *11*(16), 2244.

Raciti, P., Sue, J., Retamero, J. A., Ceballos, R., Godrich, R., Kunz, J. D., Casson, A., Thiagarajan, D., Ebrahimzadeh, Z., & Viret, J. (2023). Clinical validation of artificial intelligence–augmented pathology diagnosis demonstrates significant gains in diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, *147*(10), 1178-1185.

Radočaj, P., & Martinović, G. (2025). Interpretable deep learning for pediatric pneumonia diagnosis through multi-phase feature learning and activation patterns. *Electronics*, *14*(9), 1899.

Rahnenführer, J., De Bin, R., Benner, A., Ambrogi, F., Lusa, L., Boulesteix, A.-L., Migliavacca, E., Binder, H., Michiels, S., & Sauerbrei, W. (2023). Statistical analysis of high-dimensional biomedical data: A gentle introduction to analytical goals, common approaches and challenges. *BMC medicine*, *21*(1), 182.

Rajpurkar, P., Chen, E., Banerjee, O., & Topol, E. J. (2022a). AI in health and medicine. *Nature medicine*, *28*(1), 31-38.

Rajpurkar, P., Chen, E., Banerjee, O., & Topol, E. J. (2022b). AI in health and medicine. *Nature medicine*, *28*(1), 31-38.

Rajpurkar, P., Irvin, J., Zhu, K., Yang, B., Mehta, H., Duan, T., Ding, D., Bagul, A., Langlotz, C., & Shpanskaya, K. (2017). Chexnet: Radiologist-level pneumonia detection on chest x-rays with deep learning. *arXiv preprint arXiv:1711.05225*.

Reyna, M. A., Josef, C., Seyedi, S., Jeter, R., Shashikumar, S. P., Westover, M. B., Sharma, A., Nemati, S., & Clifford, G. D. (2019). *Early prediction of sepsis from clinical data: The physionet/computing in cardiology challenge 2019*. Page-1.

Rieke, N., Hancox, J., Li, W., Milletari, F., Roth, H. R., Albarqouni, S., Bakas, S., Galtier, M. N., Landman, B. A., & Maier-Hein, K. (2020a). The future of digital health with federated learning. *NPJ digital medicine*, *3*(1), 119.

Rieke, N., Hancox, J., Li, W., Milletari, F., Roth, H. R., Albarqouni, S., Bakas, S., Galtier, M. N., Landman, B. A., & Maier-Hein, K. (2020b). The future of digital health with federated learning. *NPJ digital medicine*, *3*(1), 119.

Rieke, N., Hancox, J., Li, W., Milletari, F., Roth, H. R., Albarqouni, S., Bakas, S., Galtier, M. N., Landman, B. A., & Maier-Hein, K. (2020c). The future of digital health with federated learning. *NPJ digital medicine*, *3*(1), 119.

Saito, T., & Rehmsmeier, M. (2015). The precision-recall plot is more informative than the ROC plot when evaluating binary classifiers on imbalanced datasets. *PloS one*, *10*(3), e0118432.

Satorras, V. G., Hoogeboom, E., & Welling, M. (2021). *E (n) equivariant graph neural networks*. 9323-9332.

Seyyed-Kalantari, L., Zhang, H., McDermott, M. B., Chen, I. Y., & Ghassemi, M. (2021). Underdiagnosis bias of artificial intelligence algorithms applied to chest radiographs in under-served patient populations. *Nature medicine*, *27*(12), 2176-2182.

Shafin, K., Pesout, T., Chang, P.-C., Nattestad, M., Kolesnikov, A., Goel, S., Baid, G., Kolmogorov, M., Eizenga, J. M., & Miga, K. H. (2021). Haplotype-aware variant calling with

PEPPER-Margin-DeepVariant enables high accuracy in nanopore long-reads. *Nature methods*, *18*(11), 1322-1332.

Shen, L., Margolies, L. R., Rothstein, J. H., Fluder, E., McBride, R., & Sieh, W. (2019). Deep learning to improve breast cancer detection on screening mammography. *Scientific reports*, *9*(1), 12495.

Shi, Y., Zheng, S., Ke, G., Shen, Y., You, J., He, J., Luo, S., Liu, C., He, D., & Liu, T.-Y. (2022). Benchmarking graphormer on large-scale molecular modeling datasets. *arXiv preprint arXiv:2203.04810*.

Sistaninejhad, B., Rasi, H., & Nayeri, P. (2023). A review paper about deep learning for medical image analysis. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, *2023*(1), 7091301.

Smith, H. S., Zettler, B., Genetti, C. A., Hickingbotham, M. R., Coleman, T. F., Lebo, M., Nagy, A., Zouk, H., Mahanta, L., & Christensen, K. D. (2024). The BabySeq Project: A clinical

trial of genome sequencing in a diverse cohort of infants. *The American Journal of Human Genetics*, *111*(10), 2094-2106.

Sun, M., Zhao, S., Gilvary, C., Elemento, O., Zhou, J., & Wang, F. (2020). Graph convolutional networks for computational drug development and discovery. *Briefings in bioinformatics*, *21*(3), 919-935.

Sun, Z., Lin, M., Zhu, Q., Xie, Q., Wang, F., Lu, Z., & Peng, Y. (2023). A scoping review on multimodal deep learning in biomedical images and texts. *Journal of biomedical informatics*, *146*, 104482.

Taleb, A., Kirchler, M., Monti, R., & Lippert, C. (2022). *Contig: Self-supervised multimodal contrastive learning for medical imaging with genetics*. 20876-20889.

Tan, M., & Le, Q. (2021). *Efficientnetv2: Smaller models and faster training*. 10096-10106.

Teo, Z. L., Jin, L., Liu, N., Li, S., Miao, D., Zhang, X., Ng, W. Y., Tan, T. F., Lee, D. M., & Chua, K. J. (2024). Federated machine learning in healthcare: A systematic review on

clinical applications and technical architecture. *Cell Reports Medicine*, *5*(2).

Trainque, J. (2021). *Where No Genome Has Gone Before: Star Trek and Genetic Medicine at the Advent of Gene Therapy*.

Truzman, T., Ralph, M. A. L., & Halai, A. D. (2026). Automated Lesion Segmentation of Stroke MRI Using nnU-Net: A Comprehensive External Validation Across Acute and Chronic Lesions. *arXiv preprint arXiv:2601.08701*.

Tummala, S., Thadikemalla, V. S. G., Kadry, S., Sharaf, M., & Rauf, H. T. (2023). EfficientNetV2 based ensemble model for quality estimation of diabetic retinopathy images from DeepDRiD. *Diagnostics*, *13*(4), 622.

Urban, G., Tripathi, P., Alkayali, T., Mittal, M., Jalali, F., Karnes, W., & Baldi, P. (2018). Deep learning localizes and identifies polyps in real time with 96% accuracy in screening colonoscopy. *Gastroenterology*, *155*(4), 1069-1078.

Van der Velden, B. H., Kuijf, H. J., Gilhuijs, K. G., & Viergever, M. A. (2022). Explainable artificial intelligence (XAI) in deep

learning-based medical image analysis. *Medical image analysis*, *79*, 102470.

Vasey, B., Nagendran, M., Campbell, B., Clifton, D. A., Collins, G. S., Denaxas, S., Denniston, A. K., Faes, L., Geerts, B., & Ibrahim, M. (2022). Reporting guideline for the early-stage clinical evaluation of decision support systems driven by artificial intelligence: DECIDE-AI. *Nature medicine*, *28*(5), 924-933.

Vickers, A. J., & Elkin, E. B. (2006a). Decision curve analysis: A novel method for evaluating prediction models. *Medical Decision Making*, *26*(6), 565-574.

Vickers, A. J., & Elkin, E. B. (2006b). Decision curve analysis: A novel method for evaluating prediction models. *Medical Decision Making*, *26*(6), 565-574.

Wachter, S., Mittelstadt, B., & Russell, C. (2017). Counterfactual explanations without opening the black box: Automated decisions and the GDPR. *Harv. JL & Tech.*, *31*, 841.

Wang, Y., Wang, B., Mercer, R., Rudzicz, F., Roy, S. S., Ren, P., Chen, Z., & Wang, X. (2025). *Trustworthy medical question answering: An evaluation-centric survey*. 27477-27490.

Willemink, M. J., Koszek, W. A., Hardell, C., Wu, J., Fleischmann, D., Harvey, H., Folio, L. R., Summers, R. M., Rubin, D. L., & Lungren, M. P. (2020). Preparing medical imaging data for machine learning. *Radiology*, *295*(1), 4-15.

Working, M. L. (2025). *Good Machine Learning Practice for medical device development: Guiding principles*.

Wu, M., Lu, Y., Hong, X., Zhang, J., Zheng, B., Zhu, S., Chen, N., Zhu, Z., & Yang, W. (2022). Classification of dry and wet macular degeneration based on the ConvNeXT model. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *16*, 1079155.

Xing, H., Rehman, A., Hussain, M., Mastoi, M. S., Gulzar, N., & Khan, M. A. (2026). Agentic AI and Explainable CADx: Trends, Methods, and Emerging Directions in Clinical Cancer Diagnosis. *Archives of Computational Methods in Engineering*, 1-40.

Xu, F., Wang, K., Lu, K., Hou, T., Chen, Y., Wang, X., & Jin, H. (2026). Nucleic Acid Therapeutics for “Undruggable” Cancer Targets: Mechanisms, Challenges, and Prospects. *Advanced Science*, e75837.

Xu, H., Usuyama, N., Bagga, J., Zhang, S., Rao, R., Naumann, T., Wong, C., Gero, Z., González, J., & Gu, Y. (2024). A whole-slide foundation model for digital pathology from real-world data. *Nature*, *630*(8015), 181-188.

Xu, Z., Shen, D., Nie, T., & Kou, Y. (2020). A hybrid sampling algorithm combining M-SMOTE and ENN based on Random forest for medical imbalanced data. *Journal of Biomedical Informatics*, *107*, 103465.

Ying, C., Cai, T., Luo, S., Zheng, S., Ke, G., He, D., Shen, Y., & Liu, T.-Y. (2021). Do transformers really perform badly for graph representation? *Advances in neural information processing systems*, *34*, 28877-28888.

Yoon, J., Jordon, J., & Schaar, M. (2018). *Gain: Missing data imputation using generative adversarial nets*. 5689-5698.

Zeng, T., & Li, Y. I. (2022). Predicting RNA splicing from DNA sequence using Pangolin. *Genome biology*, *23*(1), 103.

Zhang, H., Huang, D., Chen, E., Cao, D., Xu, T., Dizdar, B., Li, G., Chen, Y., Payne, P., & Province, M. (2024). mosGraphGPT: a foundation model for multi-omic signaling graphs using generative AI. *BioRxiv*.

Zhang, K., Zhou, R., Adhikarla, E., Yan, Z., Liu, Y., Yu, J., Liu, Z., Chen, X., Davison, B. D., & Ren, H. (2024). A generalist vision–language foundation model for diverse biomedical tasks. *Nature medicine*, *30*(11), 3129-3141.

Zheng, Z., Li, S., Su, J., Leung, A. W.-S., Lam, T.-W., & Luo, R. (2022). Symphonizing pileup and full-alignment for deep learning-based long-read variant calling. *Nature computational science*, *2*(12), 797-803.

Zheng, Z., Yu, X., Chen, L., Lee, Y.-L., Xin, C., Wong, A. O. K., Jain, M., Kesharwani, R. K., Sedlazeck, F. J., & Luo, R. (2025). Clair3-RNA: a deep learning-based small variant

caller for long-read RNA sequencing data. *Nature Communications*, *16*(1), 11553.

Zhou, J., Cui, G., Hu, S., Zhang, Z., Yang, C., Liu, Z., Wang, L., Li, C., & Sun, M. (2020). Graph neural networks: A review of methods and applications. *AI open*, *1*, 57-81.

.

BÖLÜM 3

RADIOMICS AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN PET/CT: CURRENT APPLICATIONS, METHODOLOGY, AND CLINICAL FUTURE

Nihat KÖYLÜCE[1]

Introduction

PET/CT sits at the center of oncologic imaging. It does something no single modality manages on its own: in one examination it lays the metabolic signal of a radiotracer over the anatomy that CT provides. For most of its history, though, the quantitative reading of an [18F]fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT scan has come down to a handful of numbers, the maximum and mean standardized uptake values (SUVmax and SUVmean), the metabolic tumor volume (MTV), and total lesion glycolysis (TLG). These numbers are reproducible and clinically validated. They are also reductive. They take the whole spatial pattern of tracer uptake and collapse it into one or two figures, throwing away most of the image in the process. Two tumors can report an identical SUVmax while looking nothing alike, one uniform, the other built around a dead center with a hot rim, and that difference can matter for prognosis.

Radiomics is the attempt to keep what those numbers discard. The idea, set out in the paper that named the field, is easy to state: an image can be turned into a large set of quantitative descriptors by

[1]Nuclear Medicine Specialist, Kayseri City Hospital, Department of Nuclear Medicine, ORCID: 0000-0003-0079-3189

automated, high-throughput analysis, and those descriptors carry biological and prognostic information that no reader sees by eye (Lambin et al., 2012). A later and much-cited paper put it more bluntly, calling images data rather than pictures (Gillies et al., 2016). Behind the slogan is a real claim. Intratumoral heterogeneity, measured non-invasively over the entire lesion, is supposed to reflect tumor biology in a way a single needle biopsy cannot, because the biopsy only ever samples a corner of a mass that varies in space and over time.

Two things have changed the field since. First, handcrafted radiomics has merged with machine learning and, more and more, with deep learning, which has altered both how features are produced and how they become predictions (Avanzo et al., 2020). Second, and less comfortably, it has become clear that radiomic measurements are fragile. Change the scanner, the reconstruction protocol, the segmentation, or even the software, and the feature values move with them; much of the published work has never confronted that fragility with the rigor clinical use demands (Cheze Le Rest & Hustinx, 2019; Spadarella et al., 2022). This chapter takes stock of where PET/CT radiomics and artificial intelligence actually stand. It follows the analysis from image to model, looks hard at the methodological problems that decide whether a result will travel, reviews the main applications tumor by tumor, and ends with the barriers that still keep promising retrospective models out of the clinic.

From standardized uptake values to quantitative image signatures

The move at the heart of radiomics is to treat a segmented tumor as a three-dimensional grid of voxel intensities and to compute hundreds of mathematical descriptors from it. The descriptors group into a few families. First-order statistics summarize the intensity histogram. Morphological features describe shape and size. Texture features capture how voxels relate to one another in space, drawing

on constructs such as the gray-level co-occurrence matrix and the gray-level run-length matrix, and this last group is where the signature tries hardest to put a number on heterogeneity (Lambin et al., 2012; Zwanenburg et al., 2020).

Each family asks a different question. First-order features ask how bright the voxels are and how their values spread, properties like skewness and histogram entropy, with no regard for where any voxel sits. Morphological features ask about geometry: volume, surface area, how far the shape strays from a sphere. Texture features ask about arrangement, whether bright and dark voxels clump or alternate, and at what scale. The co-occurrence matrix, for instance, counts how often particular intensity pairs appear at a set distance and direction, so measures derived from it, such as contrast and correlation, describe local transitions; run-length and size-zone matrices instead track how far stretches of similar intensity run. Table 1 lays out the families and what each one encodes.

The radiomics hypothesis treats this quantified heterogeneity as biology rather than noise. Hypoxia, necrosis, dense cellularity, uneven perfusion, all of these leave characteristic marks on tracer uptake, and a more disordered, aggressive tumor should read as worse prognosis. The first convincing evidence came from a study of more than a thousand patients with lung or head-and-neck cancer. A CT-derived radiomic signature was prognostic across independent cohorts and lined up with gene-expression patterns, an early piece of radiogenomics (Aerts et al., 2014). That work used CT, not PET. But it set the template PET radiomics has followed ever since: extract a large feature set, boil it down to a compact signature, and ask whether the signature predicts an outcome over and above the usual clinical variables.

PET offers something CT cannot, a direct readout of a biological process such as glucose metabolism, and that is the real draw of PET radiomics: the promise of quantifying functional heterogeneity, not just structural heterogeneity (Bogowicz et al.,

2019). The flip side is a set of constraints CT does not impose. PET resolution is coarse. The images are noisy. And voxel values depend on physiological and technical factors that have no equivalent in the Hounsfield scale. So PET radiomics is at once the more interesting case biologically and the harder one technically.

Table 1. Main families of radiomic features extracted from a segmented PET/CT volume.

Feature family	**What it quantifies**	**Example features**
First-order (histogram) statistics	Distribution of voxel intensities within the volume, independent of spatial position	Mean, median, SUVmax, skewness, kurtosis, histogram entropy
Morphological (shape) features	Geometric properties of the segmented region of interest	Volume, surface area, sphericity, compactness
Gray-level co-occurrence matrix (GLCM)	Frequency of voxel-pair intensity combinations at defined distances and directions	Contrast, correlation, joint entropy, homogeneity
Gray-level run-length matrix (GLRLM)	Length of consecutive voxels sharing the same intensity level	Short- and long-run emphasis, run-length non-uniformity
Size-zone and neighborhood matrices (GLSZM, NGTDM)	Size of homogeneous intensity zones and contrast between a voxel and its neighborhood	Zone-size non-uniformity, coarseness, busyness

Source: Adapted from Lambin et al. (2012) and Zwanenburg et al. (2020).

The radiomics workflow in PET/CT

A radiomics analysis is a chain, and the links depend on one another. An undocumented choice or a small error at any stage carries through to the final model. The chain runs from image

acquisition and reconstruction, to segmentation of the region of interest, to feature extraction, and finally to feature selection and modeling. Variability enters at every link. Control it, and features mean the same thing from patient to patient and center to center; fail to, and the difference between a reproducible study and an unreproducible one is settled before any model is fitted.

Image acquisition and reconstruction

PET radiomics is hostage to the quantitative quirks of PET. Voxel values shift with injected activity, uptake time, blood glucose, the reconstruction algorithm, the iteration count, post-reconstruction filtering, and voxel size. Many texture features react to these settings more strongly than SUVmax does, so the same patient on two scanners can yield two different sets of numbers. This is the main reason PET radiomics trails CT radiomics in clinical evidence: the signal has to be harmonized at acquisition and reconstruction before features will transfer between centers (Bogowicz et al., 2019). Accreditation programs that hold reconstruction within defined performance bounds, along with consistent uptake times and voxel sizes, cut the variability where it starts.

One step here is easy to overlook and easy to get wrong: intensity discretization, the binning of continuous SUV values into a limited number of gray levels before any texture feature is computed. There are two common schemes, a fixed bin width and a fixed number of bins, and they do not behave the same way. A fixed bin width keeps the link between a bin and an absolute uptake value, which helps when comparing patients. A fixed bin count rescales each lesion on its own. Because texture is computed on the discretized image, the choice is not cosmetic. It changes the feature values, and it has to be reported and held constant across a study.

Tumor segmentation

Features are computed inside a contour, which means the contour defines the data. In PET the boundary is often set with a

fixed threshold, commonly a percentage of SUVmax such as a 40% isocontour, or with adaptive and gradient-based methods that try to trace the true metabolic edge. None is free of cost. Fixed thresholds are simple but bend with lesion size, contrast, and partial-volume effects; the more elaborate methods can need manual initialization or break when their assumptions do not hold. Manual and semi-automatic delineations add inter-observer variability, and that variability flows straight into the features. Whatever stability a feature has is capped by the stability of the contour it came from.

PET's limited resolution brings a related problem, the partial-volume effect. The measured activity of a small or thin structure is diluted by its surroundings because the scanner cannot resolve fine detail. Small lesions therefore come with biased intensities, and texture, which lives on fine spatial variation, suffers most of all. A signature that works on bulky tumors can fail on small ones for this reason alone. Studies that pool lesions of every size without accounting for the effect risk crediting biology for what is really an artifact of resolution. Partial-volume correction exists, but it brings its own assumptions and its own variability, so it becomes one more choice that has to be declared.

Deep learning has stepped in to make this step repeatable. One physics-guided, modular framework for FDG-PET tumor segmentation reached a Dice similarity coefficient of 0.87 on simulated images and 0.73 on patient images, held up across five scanners, and got by on relatively little training data by generating realistic synthetic tumors to pretrain the network before fine-tuning on a small clinical set (Leung et al., 2020). Using physically realistic simulations to stand in for scarce ground-truth contours is a familiar move in PET, where expert delineations are costly and the true boundary is rarely known for certain. Reliable automation pays off twice. It makes the step reproducible, and it makes consistent feature extraction practical across the large volumes of data that modeling at this scale requires.

Feature extraction and standardization

With a volume in hand, software computes the features. And here a problem surfaced that nearly sank the field: different packages, and even different settings inside one package, returned different values for features that went by the same name. With no shared definition, a co-occurrence-matrix entropy in one paper could not be set beside the same-named feature in another, and a signature validated at one site could not be rebuilt at a second. The Image Biomarker Standardization Initiative fixed this with an iterative, multi-team consensus that pinned down reference values for 169 features, checked first against a digital phantom and then against a clinical dataset, so that any software can now be calibrated against a common yardstick (Zwanenburg et al., 2020).

In that validation, 167 of the 169 features reached good-to-excellent reproducibility across MRI, FDG-PET, and CT in a cohort of soft-tissue sarcoma patients, evidence that standardized definitions could be applied consistently across modalities and groups. Open-source calculators built to the same definitions, RaCaT among them, have put standardized extraction within reach of groups without custom pipelines (Pfaehler et al., 2019). Compliance is now a baseline, not a flourish. A study that never states which feature definitions and discretization settings it used has left out something a reader needs in order to make sense of the results.

Feature selection and predictive modeling

A single extraction usually yields far more features than the study has patients, and that is a recipe for overfitting. When candidate features outnumber events, a model can latch onto noise peculiar to the training set, posting bright internal numbers that fall apart on outside data. Feature selection tries to keep a small, stable, non-redundant subset: filtering on reproducibility, pruning correlated features that say the same thing, and ranking the rest by their link to the endpoint. What survives goes into a classifier or a

survival model, often as a radiomic signature or folded together with clinical variables into a nomogram.

How a model is checked matters as much as how it is built. Cross-validation or bootstrapping estimates performance inside the source population, but only data from an independent institution tests whether a signature survives outside the conditions it was trained in. Standardized reporting and rigorous internal and external validation have become expectations precisely because so many early models were never tried beyond the walls of the lab that made them; the selection method and the classifier are themselves sources of variability, to be reported and, where possible, fixed in advance (Avanzo et al., 2020; Cheze Le Rest & Hustinx, 2019). Delta-radiomics is a promising variant. Rather than feature values at one timepoint, it models their change between timepoints, on the bet that how a tumor moves under therapy says more, and is less sensitive to baseline scanner differences, than how it looks on any single day.

Handcrafted radiomics and deep learning

Two ways of working sit side by side. Handcrafted radiomics computes predefined mathematical features from a segmented volume, then hands them to a separate machine-learning model that ties them to an endpoint. Deep learning learns the features straight from the image during training, with no need to specify them up front and, in some designs, no need for an explicit segmentation at all. Both have been used across CT, PET, MRI, and ultrasound, and head-to-head work suggests that mixing modalities, or mixing learned and handcrafted representations, usually beats any single-modality, single-method model at predicting outcomes (Wei et al., 2019).

Convolutional neural networks do most of the heavy lifting in image-based deep learning, building representations up from local edges to whole-tumor patterns. Medical datasets are small next to the natural-image collections these networks were first trained on, so

two workarounds are routine. Transfer learning adapts a network pretrained elsewhere to the clinical task. Data augmentation stretches the available images with transformations. Both ease the data hunger of deep models without curing it. In the end, the size and variety of the training set still set the ceiling on what a network can learn and be trusted to do.

Deep learning shines on tasks that play out across space and time. In locally advanced non-small-cell lung cancer, a convolutional network paired with a recurrent network was trained on serial CT, before treatment and at follow-up. It predicted survival and treatment response, and it improved with each follow-up scan it was fed, reaching an area under the curve of 0.74 for two-year overall survival and splitting patients into risk groups with a hazard ratio above six (Xu et al., 2019). For PET radiomics the takeaway is plain. The change in a tumor over a course of therapy often outweighs any single pre-treatment snapshot.

There is a price, and it is interpretability and data. Handcrafted features can be inspected and tied back to recognizable image properties. A deep network's internal representation cannot, and deep models tend to want more training data than a single-institution PET cohort can supply. This pull between performance and transparency is why explainable artificial intelligence has become a stated priority in nuclear medicine rather than a nicety: a model that cannot show its reasoning is hard to trust with a treatment decision and hard to fix when it goes wrong (Visvikis et al., 2022).

Reproducibility, harmonization, and reporting quality

Standardized definitions solve one problem, computing the same number from the same image, but not the other, different images producing different numbers. Two strategies answer the second. One harmonizes at the source, through accreditation and protocol control, so images are acquired and reconstructed within agreed limits. The other harmonizes after the fact, statistically. The

workhorse of the second approach is ComBat, an empirical Bayes method borrowed from genomics that strips the systematic site effect out of feature distributions while leaving the biological variation intact (Orlhac et al., 2021).

In a dual-center study spanning PET/MRI and PET/CT, ComBat markedly improved FDG-PET radiomics-based tissue classification, with the biggest gains in co-occurrence-matrix features, proof that statistical harmonization can rescue signal that scanner differences would otherwise bury (Leithner et al., 2022). The same guidance is careful about the method's limits. ComBat assumes that the site effect is a shift and scale of each feature distribution, and that the batches being harmonized are biologically comparable; where those assumptions fail it should be left alone, because forcing distributions together across genuinely different populations adds error rather than removing it (Orlhac et al., 2021). It is a tool to reach for on purpose, not a switch to flip on every dataset.

Reproducibility has to be measured, not taken on faith. Test-retest and repeatability studies ask how stable a feature is when the same patient is scanned twice under near-identical conditions, and the answer, again and again, is that only some features are stable. A repeatability analysis of FET-PET features in post-surgical glioblastoma found stability ranging all over the map and concluded that only the more reproducible features belong in a model (Barry et al., 2021). Screening for repeatable features before modeling is one of the few moves that reliably improves a signature's odds of surviving external validation. A feature that cannot reproduce on a repeat scan of one patient has little hope across many.

The wider quality picture is not encouraging. A systematic review of studies applying the Radiomics Quality Score across 44 earlier systematic reviews found a median score around 21 percent of the maximum, with low methodological quality that barely shifted from one clinical area to another (Spadarella et al., 2022). The score was meant as a design aid rather than an external grade, and its own

reliability has been argued over, yet the consistency of the result is hard to wave away. Most radiomics studies, PET included, have been proof-of-concept work, thin on prospective design, external validation, and open reporting. Lifting that floor probably matters more to the field's future than any single new algorithm.

Clinical applications across tumor types

For all those caveats, PET/CT radiomics has produced results worth taking seriously across several cancers, especially on tasks where the conventional indices leave usable information on the table. Table 2 collects representative studies; the paragraphs below set them in context. One thread runs through all of them. A radiomic signature tends to earn its keep when it joins established clinical, pathologic, and imaging variables, and to disappoint when asked to stand in for them.

Table 2. Representative PET/CT radiomics and artificial-intelligence applications by tumor type.

Tumor type / setting	**Task**	**Key reported finding**	**Reference**
Non-small-cell lung cancer	Diagnosis and prognosis	FDG-PET and CT radiomic models combining metabolic and structural information	Hannequin et al. (2022)
Lung cancer (serial imaging)	Response and survival	CNN-RNN on serial CT; two-year overall survival AUC 0.74; risk stratification (HR > 6)	Xu et al. (2019)
Lymphoma	Diagnosis, prognosis, response	Baseline PET/CT radiomics extends the prognostic value of metabolic tumor volume	Jiang et al. (2022)
Head and neck SCC	Loco-regional control	Mid-treatment CT signature, C-index 0.78; in-treatment imaging most informative	Starke et al. (2023)

Tumor type / setting	Task	Key reported finding	Reference
Breast cancer	Axillary nodal burden	PET radiomics with ultrasound and clinical data; multiparametric model AUC 0.895	Li et al. (2024)
Prostate cancer	Tumor grade prediction	PSMA-PET and ADC radiomics; balanced accuracy ~82% for Gleason grouping	Solari et al. (2021)
PET tumor delineation	Automated segmentation	Physics-guided deep-learning framework; Dice 0.87 (simulated)/0.73 (patient); generalizes across five scanners	Leung et al. (2020)

Source: Compiled by the author from the cited studies.

Lung cancer

Lung cancer is the most-studied home of FDG-PET/CT radiomics, which follows from its incidence and from PET's routine role in staging and response. Reviews describe radiomic and AI models for early detection, nodal staging, prediction of histologic subtype and molecular markers, and prognosis, while warning that technical heterogeneity still makes studies hard to compare head to head (Manafi-Farid et al., 2022). Work that fuses FDG-PET and CT features has gone after both diagnosis and prognosis in non-small-cell lung cancer, using the metabolic and structural content a single PET/CT session already delivers (Hannequin et al., 2022). AI is further along in CT-based lung cancer screening, where deep-learning systems detect nodules, cut false positives, and sort benign from malignant; that body of work is a template for the kind of large-scale validation PET applications will need before they reach the clinic (Quanyang et al., 2024).

Lymphoma

Lymphoma suits PET radiomics well. FDG-PET/CT is already standard for staging and response, and baseline disease burden carries prognostic weight. Radiomic analysis of baseline PET/CT has been studied for diagnosis, prognosis, and response, extending the known value of metabolic tumor volume with texture and shape descriptors meant to capture heterogeneity across multiple, often widely separated lesions (Jiang et al., 2022). The disease raises a question of its own: how to fold features from many lesions into one patient-level signature. A single dominant lesion, a weighted average, a measure of spread between lesions, each captures something different, and which one to use is not yet settled.

Head and neck cancer

Head and neck squamous cell carcinoma has been a proving ground for longitudinal and multimodal radiomics. In a study combining CT and FDG-PET features taken before and during radiochemotherapy, the sharpest discrimination for loco-regional control came not from baseline imaging but from imaging during treatment, with a CT-based signature reaching a concordance index of 0.78 on independent validation; the PET-based signatures separated patients significantly but produced lopsided risk groups, which dampens the appeal their significance might otherwise carry (Starke et al., 2023). The result makes a familiar point. Mid-treatment change is informative, and a model that ignores the time axis may leave its best predictor unused. There is a second caution here too: statistical significance in a small cohort is not the same thing as a clinically useful split.

Breast cancer

In breast cancer the target has been the axilla, where nodal burden drives staging and treatment and where sparing a patient unnecessary axillary surgery has obvious value. A machine-learning radiomics model built from FDG-PET features has been used to predict axillary lymph-node metastasis (Song, 2021). A later study

went further, combining PET-based radiomics with ultrasound and clinicopathologic variables to predict nodal burden, and the multiparametric model reached an area under the curve of 0.895, ahead of any single component (Li et al., 2024). The same pattern shows up here as elsewhere. The radiomic signature pulls its weight as one input among several, not as a replacement for clinical judgment, which fits how such a model would most plausibly be used: a quantitative aid that sharpens the radiologist's and oncologist's read rather than overruling it.

Prostate cancer and PSMA imaging

The rise of prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET has handed radiomics a tracer whose uptake tracks receptor expression rather than glucose metabolism, which widens the biological questions image features can reach. PSMA PET radiomics, sometimes paired with multiparametric MRI, has been put to predicting tumor grade and supporting staging. Combined PSMA-PET and apparent-diffusion-coefficient radiomics predicted post-surgical Gleason grouping at a balanced accuracy near 82 percent, better than biopsy alone in that cohort, a clean illustration of what fusing a molecular tracer with a functional MRI parameter can add (Solari et al., 2021). Separately, [68Ga]Ga-PSMA-11 PET radiomics has been tested for predicting post-surgical ISUP grade in primary prostate cancer (Ghezzo et al., 2023). The direction of travel is tracer-specific radiomics, with signatures read in light of whatever biology the radiopharmaceutical reports, not as generic image descriptors.

Radiogenomics and the biological basis of radiomic signal

A fair objection to all of this is that a texture feature is an abstract number with no obvious meaning, so a model built on such numbers might be finding statistical coincidences rather than anything real about the tumor. Radiogenomics is the work that answers the objection by tying image features to molecular

characteristics. The premise was stated plainly at the outset: if genomic heterogeneity drives phenotypic heterogeneity, and phenotypic heterogeneity shows up as variation in uptake or density, then quantitative features ought to correlate with gene-expression patterns and with prognosis (Lambin et al., 2012). The large multi-cohort analysis that anchored the field reported exactly that, a prognostic signature capturing intratumoral heterogeneity that mapped onto gene-expression programs (Aerts et al., 2014).

Pinning a feature to biology does more than ease a conceptual worry. A feature that lines up with a known process, hypoxia, proliferation, a particular molecular subtype, is a more believable biomarker and an easier one to defend than a feature picked for its bare correlation with an outcome. It also guards against an embarrassing failure mode, the signature that turns out to be a stand-in for something trivial like tumor volume rather than a genuine measure of heterogeneity. Treating images as data does not let the models off the hook of connecting, in the end, to biology. The most convincing radiomic results report that a signature predicts an outcome and then go on to say what about the tumor it seems to be measuring (Gillies et al., 2016).

Toward theranostics and AI-augmented reporting

AI in nuclear medicine reaches well past predicting outcomes from extracted features. It now touches the physical chain of image formation, reconstruction, attenuation and scatter correction, dose reduction, and it touches automated segmentation and the radiomic analysis downstream (Visvikis et al., 2022). The same methods that learn to turn a noisy or low-dose acquisition into a clean image can, in principle, make the images radiomics depends on more consistent, which ties image-formation AI back to the harmonization problem from a few sections ago.

Theranostics gives the idea a natural home. When a diagnostic scan selects patients for a paired radioligand therapy, one

image can speak to both questions, whether to treat and how the patient is likely to respond, so quantitative image analysis slots neatly into patient selection and dosimetry. The trajectory is toward pipelines that segment the disease, compute standardized features or learned representations, and add a structured, quantitative element to the report, with the clinician keeping interpretive control. Getting there rests on the trust that explainability and validation are meant to build, which is why the field treats them as prerequisites rather than extras, and why a quantitative output is most useful when it comes with some account of the image evidence behind it (Visvikis et al., 2022).

Barriers to clinical translation

The distance between how many radiomics papers exist and how few are used in care is wide, and the reasons are no mystery. Samples are small. Most models are developed and tested at one center. External validation on independent data is the exception, not the rule (Cheze Le Rest & Hustinx, 2019). Features react to acquisition and reconstruction, so a model trained on one scanner can fail on the next unless harmonization is applied and checked. And reporting quality, on average, is low, which leaves studies hard to reproduce or compare (Spadarella et al., 2022).

The structural obstacles run deeper than the technical ones. Prospective trials that ask whether a radiomic model changes management or improves outcomes are scarce, and without them a model stays a correlation rather than a tool. Regulatory and reimbursement routes for image-derived biomarkers are still taking shape, and the lack of clear approval and payment slows adoption even for models that perform. Data governance and privacy limit the sharing that large, diverse training sets need. None of this is fatal on its own. Together it explains why a field with more than a decade of promising retrospective results has put so little of it into practice, and why better algorithms alone will not close the gap.

Future directions

A few developments look likely to shape what comes next. Multicenter collaboration, backed by harmonization methods such as ComBat and by accreditation of acquisition protocols, is the practical way to assemble the large, diverse datasets reliable models need (Orlhac et al., 2021; Leithner et al., 2022). Federated learning offers another route, training models across institutions without moving patient data, which buys the statistical power of many centers while respecting the privacy and governance rules that block pooling. Broader uptake of standardized feature definitions and transparent reporting should raise the floor on study quality and make external validation ordinary rather than noteworthy (Zwanenburg et al., 2020; Spadarella et al., 2022).

Tracer-specific radiomics is a natural direction as the PET menu grows past FDG into receptor- and process-specific agents, with features read against the biology each tracer reports. Folding radiomics together with genomic, pathologic, and clinical data into multi-omic models may yield richer signatures than imaging alone, and the push toward explainable deep learning aims to make those signatures trustworthy enough to act on (Avanzo et al., 2020; Visvikis et al., 2022). The common thread is that progress now turns less on extracting new features than on showing, rigorously and reproducibly, that the features already in hand carry signal that holds up outside the lab that found it.

Conclusion

PET/CT radiomics and artificial intelligence offer a way to pull clinically useful information out of images that routine oncologic care already produces, reaching past the standard uptake measurements to quantify tumor heterogeneity and how it shifts over time. The groundwork is largely in place. Feature definitions are standardized, harmonization methods exist, deep learning has improved segmentation and opened up longitudinal modeling, and

the sources of feature variability are by now well mapped. Results worth noting span lung cancer, lymphoma, head and neck cancer, breast cancer, and PSMA-based prostate imaging, with the same lesson each time: signatures add most alongside established clinical variables. The principal obstacle is no longer whether image-derived features carry signal. The harder question is whether that signal can be measured reproducibly and validated prospectively across institutions. Whichever studies close that gap, through harmonized multicenter data, real external validation, and transparent reporting, will decide whether PET/CT radiomics becomes a routine clinical tool or stays a productive method of research.

References

Aerts, H. J. W. L., Velazquez, E. R., Leijenaar, R. T. H., Parmar, C., Grossmann, P., Carvalho, S., Bussink, J., Monshouwer, R., Haibe-Kains, B., Rietveld, D., Hoebers, F., Rietbergen, M. M., Leemans, C. R., Dekker, A., Quackenbush, J., Gillies, R. J., & Lambin, P. (2014). Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature Communications, 5*, 4006. https://doi.org/10.1038/ncomms5006

Avanzo, M., Wei, L., Stancanello, J., Vallières, M., Rao, A., Morin, O., Mattonen, S. A., & El Naqa, I. (2020). Machine and deep learning methods for radiomics. *Medical Physics, 47*(5), e185–e202. https://doi.org/10.1002/mp.13678

Barry, N., Rowshanfarzad, P., Francis, R. J., Nowak, A. K., & Ebert, M. A. (2021). Repeatability of image features extracted from FET PET in application to post-surgical glioblastoma assessment. *Physical and Engineering Sciences in Medicine, 44*(4), 1131–1140. https://doi.org/10.1007/s13246-021-01049-4

Bogowicz, M., Vuong, D., Huellner, M. W., Pavic, M., Andratschke, N., Gabrys, H. S., Guckenberger, M., & Tanadini-Lang, S. (2019). CT radiomics and PET radiomics: Ready for clinical implementation? *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 63*(4), 355–370. https://doi.org/10.23736/S1824-4785.19.03192-3

Cheze Le Rest, C., & Hustinx, R. (2019). Are radiomics ready for clinical prime-time in PET/CT imaging? *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 63*(4), 347–354. https://doi.org/10.23736/S1824-4785.19.03210-2

Ghezzo, S., Mapelli, P., Bezzi, C., Samanes Gajate, A. M., Brembilla, G., Gotuzzo, I., Russo, T., Preza, E., Cucchiara, V., Ahmed, N., Neri, I., Mongardi, S., Freschi, M., Briganti,

A., De Cobelli, F., Gianolli, L., Scifo, P., & Picchio, M. (2023). Role of [68Ga]Ga-PSMA-11 PET radiomics to predict post-surgical ISUP grade in primary prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 50*(8), 2548–2560. https://doi.org/10.1007/s00259-023-06187-3

Gillies, R. J., Kinahan, P. E., & Hricak, H. (2016). Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology, 278*(2), 563–577. https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169

Hannequin, P., Decroisette, C., Kermanach, P., Berardi, G., & Bourbonne, V. (2022). FDG PET and CT radiomics in diagnosis and prognosis of non-small-cell lung cancer. *Translational Lung Cancer Research, 11*(10), 2051–2063. https://doi.org/10.21037/tlcr-22-158

Jiang, H., Li, A., Ji, Z., Tian, M., & Zhang, H. (2022). Role of radiomics-based baseline PET/CT imaging in lymphoma: Diagnosis, prognosis, and response assessment. *Molecular Imaging and Biology, 24*(4), 537–549. https://doi.org/10.1007/s11307-022-01703-7

Lambin, P., Rios-Velazquez, E., Leijenaar, R., Carvalho, S., van Stiphout, R. G. P. M., Granton, P., Zegers, C. M. L., Gillies, R., Boellaard, R., Dekker, A., & Aerts, H. J. W. L. (2012). Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European Journal of Cancer, 48*(4), 441–446. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036

Leithner, D., Schöder, H., Haug, A., Vargas, H. A., Gibbs, P., Häggström, I., Rausch, I., Weber, M., Becker, A. S., Schwartz, J., & Mayerhoefer, M. E. (2022). Impact of ComBat harmonization on PET radiomics-based tissue classification: A dual-center PET/MRI and PET/CT study.

Journal of Nuclear Medicine, *63*(10), 1611–1616. https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263102

Leung, K. H., Marashdeh, W., Wray, R., Ashrafinia, S., Pomper, M. G., Rahmim, A., & Jha, A. K. (2020). A physics-guided modular deep-learning based automated framework for tumor segmentation in PET. *Physics in Medicine & Biology*, *65*(24), 245032. https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab8535

Li, Y., Han, D., & Shen, C. (2024). Prediction of the axillary lymph-node metastatic burden of breast cancer by 18F-FDG PET/CT-based radiomics. *BMC Cancer*, *24*(1), 704. https://doi.org/10.1186/s12885-024-12476-3

Manafi-Farid, R., Askari, E., Shiri, I., Pirich, C., Asadi, M., Khateri, M., Zaidi, H., & Beheshti, M. (2022). [18F]FDG-PET/CT radiomics and artificial intelligence in lung cancer: Technical aspects and potential clinical applications. *Seminars in Nuclear Medicine*, *52*(6), 759–780. https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2022.04.004

Orlhac, F., Eertink, J. J., Cottereau, A. S., Zijlstra, J. M., Thieblemont, C., Meignan, M., Boellaard, R., & Buvat, I. (2021). A guide to ComBat harmonization of imaging biomarkers in multicenter studies. *Journal of Nuclear Medicine*, *63*(2), 172–179. https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262464

Pfaehler, E., Zwanenburg, A., de Jong, J. R., & Boellaard, R. (2019). RaCaT: An open source and easy to use radiomics calculator tool. *PLOS ONE*, *14*(2), e0212223. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212223

Quanyang, W., Yao, H., Sicong, W., Linlin, Q., Zewei, Z., Donghui, H., Hongjia, L., & Shijun, Z. (2024). Artificial intelligence in lung cancer screening: Detection, classification, prediction, and prognosis. *Cancer Medicine*, *13*(7), e7140. https://doi.org/10.1002/cam4.7140

Solari, E. L., Gafita, A., Schachoff, S., Bogdanović, B., Villagrán Asiares, A., Amiel, T., Hui, W., Rauscher, I., Visvikis, D., Maurer, T., Schwamborn, K., Mustafa, M., Weber, W., Navab, N., Eiber, M., Hatt, M., & Nekolla, S. G. (2021). The added value of PSMA PET/MR radiomics for prostate cancer staging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 49*(2), 527–538. https://doi.org/10.1007/s00259-021-05430-z

Song, B. I. (2021). A machine learning-based radiomics model for the prediction of axillary lymph-node metastasis in breast cancer. *Breast Cancer, 28*(3), 664–671. https://doi.org/10.1007/s12282-020-01202-z

Spadarella, G., Stanzione, A., Akinci D'Antonoli, T., Andreychenko, A., Fanni, S. C., Ugga, L., Kotter, E., & Cuocolo, R. (2022). Systematic review of the radiomics quality score applications: An EuSoMII Radiomics Auditing Group Initiative. *European Radiology, 33*(3), 1884–1894. https://doi.org/10.1007/s00330-022-09187-3

Starke, S., Zwanenburg, A., Leger, K., Zöphel, K., Kotzerke, J., Krause, M., Baumann, M., Troost, E. G. C., & Löck, S. (2023). Longitudinal and multimodal radiomics models for head and neck cancer outcome prediction. *Cancers, 15*(3), 673. https://doi.org/10.3390/cancers15030673

Visvikis, D., Lambin, P., Beuschau Mauridsen, K., Hustinx, R., Lassmann, M., Rischpler, C., Shi, K., & Pruim, J. (2022). Application of artificial intelligence in nuclear medicine and molecular imaging: A review of current status and future perspectives for clinical translation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 49*(13), 4452–4463. https://doi.org/10.1007/s00259-022-05891-w

Wei, L., Osman, S., Hatt, M., & El Naqa, I. (2019). Machine learning for radiomics-based multimodality and multiparametric

modeling. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *63*(4), 323–338. https://doi.org/10.23736/S1824-4785.19.03213-8

Xu, Y., Hosny, A., Zeleznik, R., Parmar, C., Coroller, T., Franco, I., Mak, R. H., & Aerts, H. J. W. L. (2019). Deep learning predicts lung cancer treatment response from serial medical imaging. *Clinical Cancer Research*, *25*(11), 3266–3275. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2495

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