

Güncel Biyokimya Çalışmaları X

Editör

Doğan YÜCEL

Lokman Hekim Üniversitesi



© Copyright 2026

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kâğıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-362-076-9	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Güncel Biyokimya Çalışmaları X	47518
Editör	Baskı ve Cilt
Doğan YÜCEL	Vadi Matbaacılık
ORCID iD: 0000-0001-5487-2857	
Yayın Koordinatörü	Bisac Code
Yasin DİLMEN	MED008000
	DOI
	10.37609/akya.4266

Kütüphane Kimlik Kartı
Güncel Biyokimya Çalışmaları X / ed. Doğan Yücel.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2026.
173 s. : tablo, şekil. ; 160x235 mm.
Kaynakça var.
ISBN 9786253620769

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Yayınevi

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖN SÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 38 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler, kültürel ve sanatsal konular dahil 4000’i aşkın kitabı yayımlamanın gururu içindedir. Uluslararası yayınevi olmanın alt yapısını tamamlayan Akademisyen, Türkçe ve yabancı dillerde yayın yapmanın yanında, küresel bir marka yaratmanın peşindedir.

Bilimsel ve düşünsel çalışmaların kalıcı belgeleri sayılan kitaplar, bilgi kayıt ortamı olarak yüzlerce yılın tanıklarındır. Matbaanın icadıyla varoluşunu sağlam temellere oturtan kitabın geleceği, her ne kadar yeni buluşların yörüngesine taşınmış olsa da, daha uzun süre hayatımızda yer edineceği muhakkaktır.

Akademisyen Yayınevi, kendi adını taşıyan **“Bilimsel Araştırmalar Kitabı”** serisiyle Türkçe ve İngilizce olarak, uluslararası nitelik ve nicelikte, kitap yayımlama sürecini başlatmış bulunmaktadır. Her yıl Güz ve Bahar aylarında gerçekleşecek olan yayımlama süreci, tematik alt başlıklarla devam edecektir. Bu süreci destekleyen tüm hocalarımıza ve arka planda yer alan herkese teşekkür borçluyuz.

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	Vitaminlerin Biyokimyasal ve Klinik Önemi..... 1 <i>İbrahim Halil DİKİCİ</i>
Bölüm 2	Tiroid Fonksiyonlarının Moleküler ve Biyokimyasal Temelleri Bakımından Eser Elementler..... 9 <i>Merve ATEŞ</i>
Bölüm 3	Sitokrom P450 Enzimleri: Biyokimyasal Temellerden Modern Tıptaki Uygulamalara..... 17 <i>Naci Ömer ALAYUNT</i>
Bölüm 4	Fonksiyonel Yağ Asitlerinin (Gla, Omega-3 ve Omega-6) Renal Koruyucu Etkileri 25 <i>İlyas BOZKURT</i> <i>Tuba KARAARSLAN</i>
Bölüm 5	Çocukluk Çağında Kardiyovasküler Risk Bakımından Eski ve Yeni Lipit Biyobelirteçler 41 <i>Bülent SAKA</i>
Bölüm 6	Referans Aralığı Belirleme: Güncel Yaklaşımlar ve Gelişmekte Olan Yöntemler 61 <i>Mehmet Fatih ALPDEMİR</i> <i>Medine ALPDEMİR</i>
Bölüm 7	Milan 2014 Konsensüsü ve Analitik Performans Hedefleri 73 <i>Emine Feyza YURT</i>
Bölüm 8	Laboratuvar Tıbbında Kalite Göstergeleri: IFCC WG-LEPS Modeli, Kalite Spesifikasyonları ve Son Konsensus 87 <i>Hümeysra ÖZTÜRK EMRE</i>
Bölüm 9	Trimetilamin-N-Oksit'in Nörodejeneratif Hastalıklardaki Rolü 99 <i>Yasemin ATICI</i>
Bölüm 10	Mesane Kanseri Yeni Biyobelirteçler 117 <i>Nazife DOĞAN</i>
Bölüm 11	Kanser Tedavisinde Tanşınon-İla İle Emt'nin Hedeflenmesi 129 <i>Açelya ERİKÇİ</i> <i>Makbule Beyza ŞEN</i>
Bölüm 12	Onkolojide İlaç Yeniden Konumlandırma: Biyokimyasal Temeller, Hesaplamalı Yaklaşımlar ve Klinik Uygulamalar 139 <i>Akile TUNCAL</i>

YAZARLAR

Prof. Dr. Naci Ömer ALAYUNT

Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD

Doç. Dr. Medine ALPDEMİR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Balıkesir Atatürk Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Biyokimya AD

Doç. Dr. Mehmet Fatih ALPDEMİR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya AD

Uzm. Dr. Merve ATEŞ

Tıbbi Biyokimya, Bolu Halk Sağlığı Laboratuvarı

Dr. Öğr. Üyesi Yasemin ATICI

Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD

Dr. Öğr. Üyesi İlyas BOZKURT

Ardahan Üniversitesi, Nihat Delibalta Gölü Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Pr.

İbrahim Halil DİKİCİ

Tıbbi Biyokimya Uzmanı, SBÜ Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Nazife DOĞAN

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Hümeysra ÖZTÜRK EMRE

Tıbbi Biyokimya Uzmanı, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya

Dr. Öğr. Üyesi Açelya ERİKÇİ

Lokman Hekim Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AD

Dr. Öğr. Üyesi Tuba KARAARSLAN

Atatürk Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi, Biyokimya AD

Uzm. Dr. Bülent SAKA

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Arş. Gör. Makbule Beyza ŞEN

Lokman Hekim Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AD

Yrd. Doç. Dr. Akile TUNCAL

Kıbrıs Sağlık ve Toplum Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD

Dr. Öğr. Üyesi Emine Feyza YURT

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD

Bölüm 1

VİTAMİNLERİN BİYOKİMYASAL VE KLİNİK ÖNEMİ

İbrahim Halil DİKİCİ¹

GİRİŞ

Vitaminler, yaşamın devamı ve sağlığın korunması için gerekli olan biyomoleküllerdir (1). Hücresel düzeyde vitaminler; enzimatik reaksiyonların yürütülmesi, antioksidan savunma ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi gibi birçok biyokimyasal süreçte rol alır (2). Vitaminler metabolik dengelerin sürdürülmesinde çok önemli bir role sahiptir. Vitaminlerin yetersizliği yada aşırı alımı, hafif fonksiyonel bozukluklardan ciddi ve yaşamı tehdit eden klinik tablolara kadar uzanan sonuçlara yol açabilir (3).

Vitaminlerin biyokimyasal işlevleri ve metabolik görevleri son zamanlarda tıbbın ve biyokimyanın ilgisini daha fazla çekip, bu konuda araştırmalar giderek artmaktadır (4). Günlük hayatta gıda takviyesi olarak kullanılan vitaminler koruyucu ve tedavi edici olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Aynı zamanda vitamin fazlalığı veya bilinçsiz kullanımı hastalıklara yol açabilir. Bu nedenle vitamin takviyeleri kullanımı gittikçe artmaktadır (5).

Son yıllarda vitaminlerin biyokimyasal ve metabolik etkilerine yönelik bilimsel ilgi artmış ve bu alanda araştırmalar hız kazanmıştır. Amacımız vitaminlerin moleküler düzeyde işlevlerini, metabolik yollarda görevlerini ve klinik önemini anlatarak, biyokimya ve tıp alanında literatürdeki güncel bilgileri sunmak ve vitaminler için referans oluşturmaktır.

SINIFLANDIRMA VE BİYOKİMYASAL GÖREVLERİ

Vitaminler, çözünürlüklerine ve biyokimyasal özelliklerine göre yağda çözünen ve suda çözünen olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Bu sınıflandırma, vitaminlerin vücutta depolanma şeklini, metabolik fonksiyonlarını ve klinik etkilerini doğrudan etkiler.

¹ Tıbbi Biyokimya Uzmanı, SBÜ Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ibrahimhalildikici@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-9427-5974

patogenezinde doğrudan veya dolaylı rol oynayabilir. Vitaminlerin biyokimyasal etkilerinin klinik sonuçlarla birlikte değerlendirilmesi, hastalıkların önlenmesi, erken tanısı ve tedavisi hakkında önemli bilgiler verir (2). Bu bağlamda vitaminler, yalnızca temel besin öğeleri olarak değil, aynı zamanda klinik ve biyokimyasal değerlendirmede yol gösterici parametreler olarak ele alınmalıdır (8).

ÖZET VE KLİNİK ÖNEMİ

Vitaminler, hücrel metabolizma fonksiyonlarının düzenlenmesi ve fizyolojik dengenin sürdürülmesi açısından temel mikro moleküllerdir. Vitaminler, çoğunlukla ko-enzim veya ko-faktör olarak enerji üretimi, biyosentetik reaksiyonlar, antioksidan savunma sistemleri ve hücrel sinyal yollarında kritik roller üstlenir. Vitaminlerin biyokimyasal etkileri optimal konsantrasyon aralıklarında fizyolojik olarak görev yaparken, eksiklik veya fazlalık durumlarında metabolik yollarla işlevsel bozulmalar ve toksisite olarak ortaya çıkabilmektedir (4,8).

Vitamin eksiklikleri, enzimatik reaksiyon hızlarında azalma, metabolik ara ürün birikimi ve hücrel fonksiyon kaybı ile ilişkilidir. Antioksidan özellik gösteren vitaminlerin yetersizliği, oksidatif stres artışı ve makromoleküler hasarla sonuçlanabilir (5). Buna karşılık, özellikle yağda çözünen vitaminlerin aşırı alımı, depolanma eğilimi nedeniyle toksisite potansiyeli taşımakta ve hücrel sinyal mekanizmalarında bozulmalara yol açabilmektedir (6).

Bu nedenle vitaminlerin biyokimyasal ve klinik etkilerinin birlikte değerlendirilmesi, yalnızca eksikliklerin tanımlanması açısından değil, aynı zamanda fazlalık ve toksisite risklerinin anlaşılması bakımından da önemlidir. Vitamin dengesinin korunması, metabolik bütünlüğün sağlanması, hastalıkların önlenmesi ve klinik izlem süreçlerinin etkinliği açısından temel bir biyokimyasal prensip olarak kabul edilmelidir (8).

KAYNAKLAR

1. Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 9th, 8th ed. New York: W.H. Freeman; 2021.
2. Gropper SS, Smith JL, Carr TP. Advanced Nutrition and Human Metabolism. 7th ed. Boston: Cengage Learning; 2017.
3. Hasbaoui B El, Mebrouk N, Saghir S, et al. Vitamin B12 deficiency: case report and review of literature. Pan Afr Med J. 2021;38: 1-10. [Online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34046142/> [Accessed: 6th January 2026]
4. Bender DA, Cunningham SMC. Introductions to Nutrition and Metabolism. 6th ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2021.
5. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Rifai N (ed). St. Louis, MO: Elsevier; 2018.

6. Kennelly PJ, Botham KM, McGuinness OP, et al. (eds.) Harper's Illustrated Biochemistry. 32nd ed. New York: McGraw-Hill; 2023.
7. Jamesson JL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 22nd ed. Loscalzo J (ed). New York: McGraw-Hill Education; 2025.
8. Barrea L, Muscogiuri G, Frias-Toral E, et al. Nutrition and immune system: from the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota. Crit Rev Food Sci Nutr. 2021;61(18): 1–25. doi:10.1080/10408398.2020.1792451
9. Maroto M. Advanced Nutrition and Human Metabolism. J Nutr Educ Behav. 2022;54(8): 804. [Online] <https://www.jneb.org/action/showFullText?pii=S1499404622000434> [Accessed: 6th January 2026]
10. Green R, Allen LH, Björke-Monsen AL, et al. Vitamin B12 deficiency. Nat Rev Dis Primers. 2017;3(1): 17040. [Online] <https://www.nature.com/articles/nrdp201740> [Accessed: 6th January 2026]

Bölüm 2

TİROİD FONKSİYONLARININ MOLEKÜLER VE BİYOKİMYASAL TEMELLERİ BAKIMINDAN ESER ELEMENTLER

Merve ATEŞ¹

Eser elementler insan vücudunda mg/gün veya µg/gün hatta bazen daha da düşük düzeylerde bulunan; enzim aktivitesi, hormon sentezi, oksidatif denge, hücrel metabolizma gibi temel biyokimyasal süreçler için zorunlu olan başlıca elementlerdir (1).

Metabolizmasında ve biyokimyasal süreçlerinde eser elementlere sıkça rastladığımız organlardan biri de tiroid bezidir (2). Tiroid bezi; salgıladığı hormonlar aracılığıyla çok sayıda fizyolojik sürecin düzenlenmesinde merkezi role sahip, işlevsel açıdan son derece önemli bir endokrin organdır. Bu hormonlar bazal metabolizma hızının ve enerji dengesinin düzenlenmesi, mitokondriyal metabolizmanın artırılması, sinir sistemi başta olmak üzere büyüme ve gelişmenin—özellikle fetal büyüme ve nörogelişimin—desteklenmesi gibi temel fizyolojik süreçlerde rol oynar. Ayrıca kardiyovasküler fonksiyonlar ve adrenerjik yanıtlar üzerinde etkili olarak kalp hızı ve miyokardiyal kontraktiletiyi artırır; protein, karbonhidrat ve lipit metabolizmasını ile vitamin, kalsiyum ve fosfor gereksinimini düzenler (3). Bu fizyolojik etkilerin biyokimyasal temelinde; tiroid hormonlarının sentezi, periferik dönüşümü ve hücrel etkilerinin düzenlenmesinde kofaktör olarak görev alan çeşitli eser elementler vardır. İyot (I), selenyum (Se), demir (Fe), çinko (Zn), bakır (Cu), manganez (Mn) tiroid fonksiyonundaki rolleri iyi tanımlanmış temel eser elementlerdir. Magnezyum (Mg), molibden (Mo), krom (Cr) ise dolaylı veya modülatör etkileri ile tiroid bezi fonksiyonuna etki etmektedir. Kadmiyum (Cd), kurşun (Pb) ve cıva (Hg) ise toksik etkileri ile tiroid bezinin işleyişini bozabilmektedir (2,4).

¹ Uzm. Dr., Tıbbi Biyokimya, Bolu Halk Sağlığı Laboratuvarı, mervekaracats@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0046-3892

aktivasyonunu tetikler, IL-6, TNF- α , CRP gibi sitokinleri yükseltir (27). Tiroid dokusu oksidatif strese son derece duyarlıdır. Bu ortam deiyodinaz aktivitesini baskılar, tiroid hücre hasarını artırır ve otoimmün yanıtı kolaylaştırır. Ayrıca Mg eksikliği selenyumun bağırsak emilimini ve doku dağılımını da olumsuz etkiler (2). Deiyodinazların selenoenzim olması nedeniyle, Mg eksikliği dolaylı olarak T4 $\rightarrow$ T3 dönüşümünü de bozabilir. Bu mekanizmaların sonucu olarak Mg eksikliğinde subklinik veya fonksiyonel hipotiroidi, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, mental sis, hipotiroidi semptomlarının şiddetlenmesi görülebilir; Mg replasmanı ise hormon düzeylerinden bağımsız olarak semptomatik iyileşme sağlayabilir.

MOLİBDEN (MO)

Molibden, tiroid hormonu sentezinin merkezinde değil; hormonal dengeyi ve hücresel yanıtı modüle eden eser element olarak değerlendirilebilir. Bu eser element sülfat oksidaz, ksantin oksidoredüktaz ve aldehit oksidaz gibi oksidoredüktaz enzimlerinin kofaktörüdür. Bu enzimler hücrede reaktif oksijen türlerinin kontrolünde rol alır (28). Tiroid dokusu H₂O₂ kullanan bir organ olduğu için redoks dengesindeki küçük kaymalar bile hormon sentezini ve hücre bütünlüğünü etkiler. Deneysel çalışmalar molibdenin tiroid hormonu reseptörleriyle (TR) doğrudan veya dolaylı etkileşime girebildiğini, reseptör-ligand bağlanmasını ve hedef gen transkripsiyonunu modüle edebildiğini göstermektedir (2). Bu etki hormon düzeylerinden bağımsız olarak doku yanıtını değiştirebilir.

KAYNAKÇA

1. Jomova K, Makova M, Alomar SY, et al. Essential metals in health and disease. *Chem Biol Interact.* 2022;367:110173. doi:10.1016/j.cbi.2022.110173
2. Zhou Q, Xue S, Zhang L, Chen G. Trace elements and the thyroid. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.904889
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2025*. 2025th ed Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2025. www.temd.org.tr
4. Bryliński Ł, Kostecka K, Woliński F, et al. Effects of Trace Elements on Endocrine Function and Pathogenesis of Thyroid Diseases—A Literature Review. *Nutrients.* 2025;17(3):398. doi:10.3390/nu17030398
5. Benveniste S, Tuccari G, Ieni A, Vita R. Thyroid Gland: Anatomy and Physiology. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier; 2018:382-390. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.96022-7
6. Maenhaut C, Christophe D, Vassart G, Dumont J, Roger PP, Opitz R. Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid. *Endotext* [Internet]. 2015.
7. Boutin A, Krieger CC, Marcus-Samuels B, Klubo-Gwieddzinska J, Neumann S, Gershengorn MC. TSH Receptor Homodimerization in Regulation of cAMP Production in Human Thyrocytes in vitro. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11. doi:10.3389/fendo.2020.00276
8. Köhrle J. Selenium, Iodine and Iron—Essential Trace Elements for Thyroid Hormone Synthesis and Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3393. doi:10.3390/ijms24043393

9. Bernal J. Thyroid Hormones in Brain Development and Function. *Endotext* [Internet]. 2000.
10. Kim HY, Mohan S. Role and Mechanisms of Actions of Thyroid Hormone on the Skeletal Development. *Bone Res.* 2013;1(2):146-161. doi:10.4248/BR201302004
11. Gu Y, Meng G, Zhang Q, et al. Thyroid function and lipid profile in euthyroid adults: the TCL-SIH cohort study. *Endocrine.* 2020;70(1):107-114. doi:10.1007/s12020-020-02312-6
12. Sohn SY, Inoue K, Rhee CM, Leung AM. Risks of Iodine Excess. *Endocr Rev.* 2024;45(6):858-879. doi:10.1210/endrev/bnae019
13. Hiron TK, Aguiar J, Williams JM, et al. Transcriptomic analysis reveals a critical role for activating Gsa mutations in spontaneous feline hyperthyroidism. *Sci Rep.* 2024;14(1):28749. doi:10.1038/s41598-024-79564-z
14. Wang F, Li C, Li S, Cui L, Zhao J, Liao L. Selenium and thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14. doi:10.3389/fendo.2023.1133000
15. Nannapaneni A, Wilson V, Chughtai S. Current literature support and opposition for therapeutic use of selenium supplementation in autoimmune thyroid conditions. *Biochem Biophys Rep.* 2025;42:102013. doi:10.1016/j.bbrep.2025.102013
16. Le SN, Porebski BT, McCoe J, et al. Modelling of Thyroid Peroxidase Reveals Insights into Its Enzyme Function and Autoantigenicity. *PLoS One.* 2015;10(12):e0142615. doi:10.1371/journal.pone.0142615
17. Garofalo V, Condorelli RA, Cannarella R, Aversa A, Calogero AE, La Vignera S. Relationship between Iron Deficiency and Thyroid Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023;15(22):4790. doi:10.3390/nu15224790
18. Gattermann N, Muckenthaler MU, Kulozik AE, Metzgeroth G, Hastka J. The evaluation of iron deficiency and iron overload. *Dtsch Arztebl Int.* Published online December 10, 2021. doi:10.3238/arztebl.m2021.0290
19. Isernia C, Malgieri G, Russo L, et al. 12. Zinc Fingers. In: Transition Metals and Sulfur – A Strong Relationship for Life. *De Gruyter;* 2020:415-436. doi:10.1515/9783110589757-018
20. Severo JS, Morais JBS, de Freitas TEC, et al. The Role of Zinc in Thyroid Hormones Metabolism. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research.* 2019;89(1-2):80-88. doi:10.1024/0300-9831/a000262
21. Tambones I, le Maire A. Structural Insights Into Thyroid Hormone Receptors. *Endocrinology.* 2024;166(1). doi:10.1210/endocr/bqae154
22. Lai X, Wichers HJ, Soler-Lopez M, Dijkstra BW. Structure and Function of Human Tyrosinase and Tyrosinase-Related Proteins. *Chemistry. A European Journal.* 2018;24(1):47-55. doi:10.1002/chem.201704410
23. Ruiz LM, Libedinsky A, Elorza AA. Role of Copper on Mitochondrial Function and Metabolism. *Front Mol Biosci.* 2021;8. doi:10.3389/fmolb.2021.711227
24. Liu M, Sun X, Chen B, Dai R, Xi Z, Xu H. Insights into Manganese Superoxide Dismutase and Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15893. doi:10.3390/ijms232415893
25. Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, Prata C. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients.* 2021;13(4). doi:10.3390/nu13041136
26. Brtko J. Thyroid hormone and thyroid hormone nuclear receptors: History and present state of art. *Endocr Regul.* 2021;55(2):103-119. doi:10.2478/enr-2021-0012
27. Liu M, Dudley SC. Magnesium, Oxidative Stress, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Antioxidants.* 2020;9(10):907. doi:10.3390/antiox9100907
28. Niks D, Hille R. Molybdenum-Containing Enzymes. *Methods Mol Biol.* 2019;55-63. doi:10.1007/978-1-4939-8864-8_4

Bölüm 3

SİTOKROM P450 ENZİMLERİ: BİYOKİMYASAL TEMELLERDEN MODERN TIPTAKİ UYGULAMALARA

Naci Ömer ALAYUNT¹

GİRİŞ

Sitokrom P450 (CYP) enzimleri, reaksiyonlarını gerçekleştirmek için hem NADPH (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) hem de moleküler oksijen gerektiren karma işlevli oksidazlardır. Bu enzimler, lanosterolün kolesterole dönüşümü ve steroid hormonlarının sentezi de dahil olmak üzere çok sayıda biyosentetik yola katılırlar. CYP enzimleri ayrıca ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu ve birçok terapötik ilacın metabolizması için de gereklidir. CYP, membran bağlı hemoprotein izoenzimlerinin büyük bir süper ailesini temsil eder. Bu enzimler vücutta yaygın olarak bulunmasına rağmen, en bol miktarda karaciğerde bulunur ve bağırsaklarda ve böbreklerde de önemli aktivite gösterirler. İnsanlarda 57 fonksiyonel CYP geni bulunmasına rağmen, ilaç metabolizmasının büyük çoğunluğu, yaklaşık 6 izoformdan oluşan küçük bir alt küme (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A4) tarafından gerçekleştirilir ve reaksiyonların tahmini %80 ila %90'ını oluşturur (1). Farklı ilaçlar farklı CYP izoformları tarafından işlendiğinden, hangi enzimlerin dahil olduğunu belirlemek hem ilaç geliştirme hem de klinik uygulama açısından kritik öneme sahiptir.

CYP indüksiyonu ve inhibisyonunu anlamak, ilaç etkileşimlerini tahmin etmek için çok önemlidir. Çoğu ilaç, atılmadan önce metabolik inaktivasyona uğrar. Genel olarak, CYP enzimleri, eliminasyonlarını kolaylaştırmak için lipofilik substratları daha hidrofilik metabolitlere dönüştürür (2). Bir ilaç bir CYP enzimini indüklerse, aynı yolu kullanan diğer ilaçların metabolizmasını artırır, potansiyel olarak plazma konsantrasyonlarını terapötik seviyelerin altına düşürür ve tedavi başarısızlığına yol açar. Tersine, CYP inhibisyonu metabolizmayı yavaşlatır, etkilenen yolu kullanan diğer ilaçların birikme, toksisite ve yan etki riskini artırır. Bu prensipler, metabolik aktivasyon gerektiren ön ilaçlar söz konusu olduğunda

¹ Prof. Dr., Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, ORCID iD: 0000-0003-2215-0934

KAYNAKLAR

1. Stavropoulou E, Pircalabioru GG, Bezirtzoglou E. The Role of Cytochromes P450 in Infection. *Front Immunol*. 2018;9:89.
2. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet*. 2002;360(9340):1155–62.
3. Zahoor I, Rui B, Khan J, Datta I, Giri S. An emerging potential of metabolomics in multiple sclerosis: a comprehensive overview. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(7):3181–3203.
4. McDonnell AM, Dang CH. Basic review of the cytochrome P450 system. *J Adv Pract Oncol*. 2013;4(4):263–8.
5. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*. 2005;352:2211–21.
6. Slaughter RL, Edwards DJ. Recent advances: the cytochrome P450 enzymes. *Ann Pharmacother*. 1995;29:619–24.
7. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA*. 2001;286:2270–9.
8. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans, and their descendants. *Pharmacogenomics*. 2002;3:229–43.
9. Special report: genotyping for cytochrome P450 polymorphisms to determine drug-metabolizer status. *Technol Eval Cent Asses Program Exec Summ*. 2004;19:1–2.
10. Abraham BK, Adithan C. Genetic polymorphism of CYP2D6. *Indian J Pharmacol*. 2001;33:147–69.
11. Bernard S, Neville KA, Nguyen AT, Flockhart DA. Inter-ethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6 in the U.S. population: clinical implications. *Oncologist*. 2006;11:126–35.
12. Chong E, Ensom MH. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2003;23:460–71.
13. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med*. 2003;348:529–37.
14. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103–41.
15. Guengerich FP. Cytochrome P450 and chemical toxicology. *Chem Res Toxicol*. 2008;21(1):70–83.
16. Jimenez-Lopez JM, Cederbaum AI. CYP2E1-dependent oxidative stress and toxicity: Role in ethanol-induced liver injury. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2005;1(4):671–85.
17. Zangar RC, Davydov DR, Verma S. Mechanisms that regulate production of reactive oxygen species by cytochrome P450. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;199(3):316–31.
18. Guengerich FP. Cytochrome P450 and chemical toxicology. *Chem Res Toxicol*. 2008;21(1):70–83.
19. Rendic S, Guengerich FP. Contributions of human enzymes in carcinogen metabolism. *Chem Res Toxicol*. 2012;25(7):1316–83.
20. Zack M, Stupichev DN, Moore AJ, Slobodchikov ID, Sokolov DG, Trifonov IF, et al. Artificial Intelligence and Multi-Omics in Pharmacogenomics: A New Era of Precision Medicine. *Mayo Clin Proc Digit Health*. 2025;3(3):100246.
21. Taherdoost H, Ghofrani A. AI's role in revolutionizing personalized medicine by reshaping pharmacogenomics and drug therapy. *Intell Pharm*. 2024;2(5):643–50.
22. Farmaki A, Manolopoulos E, Natsiavas P. Will Precision Medicine Meet Digital Health? A systematic review of pharmacogenomics clinical decision support systems used in clinical practice. *OMICS*. 2024;28(9):442–60.
23. Shaman JA. The Future of Pharmacogenomics: Integrating Epigenetics, Nutrigenomics, and Beyond. *J Pers Med*. 2024;14(12):1121.
24. Son A, Park J, Kim W, et al. Recent Advances in Omics, Computational Models, and Advanced Screening Methods for Drug Safety and Efficacy. *Toxics*. 2024;12(11):822.

Bölüm 4

FONKSİYONEL YAĞ ASİTLERİNİN (GLA, OMEGA-3 VE OMEGA-6) RENAL KORUYUCU ETKİLERİ

İlyas BOZKURT¹
Tuba KARAARSLAN²

1. GİRİŞ

Böbrekler, metabolik atıkların vücuttan dışarıya atılması, asit–baz ve sıvı–elektrolit dengesinin korunması, kan basıncının ayarlanması ve endokrin fonksiyonların sürdürülmesi gibi yaşamsal görevler üstlenen karmaşık organlardır. Yüksek kan akımı ve yoğun metabolik aktiviteye sahip olmaları, böbrek dokusunu toksik ajanlara, ilaçlara ve çevresel kirleticilere karşı özellikle hassas hâle getirmektedir (1–3).

Günümüzde kronik böbrek hastalığı ve akut böbrek hasarı, dünya genelinde artan prevalansları ve yüksek mortalite oranları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Bu hastalıkların patogenezinde oksidatif stres, enflamasyon ve hücre ölüm mekanizmalarının merkezi rol oynadığı bildirilmektedir (4–6). Özellikle reaktif oksijen türlerinin (ROT) aşırı üretimi, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı yoluyla renal hücre bütünlüğünü bozmaktadır (7–9).

Nefrotoksisiteye yol açan ağır metaller (kurşun, kadmiyum), kemoterapötik ajanlar (sisplatin) ve aminoglikozid grubu antibiyotikler (gentamisin), antioksidan savunma sistemlerini baskılayarak böbrek dokusunda ilerleyici yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olmaktadır (4–7). Bu süreçte malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin artışı ve süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzim aktivitelerinin azalması sık rapor edilen bulgulardır (5–8).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ardahan Üniversitesi, Nihat Delibalta Gölü Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Pr., ilyasbozkurt@ardahan.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-1830-3416

² Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi, Biyokimya AD, tuba.dogan@atauni.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-4039-3497

2.7. Klinik ve Translasyonel Perspektif

Deneyisel çalışmaların ortaya koyduğu bulgular, fonksiyonel yağ asitlerinin klinik uygulamalara translasyon potansiyelini gündeme getirmiştir. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, omega-3 yağ asitlerinden zengin diyetlerin böbrek fonksiyon kaybını yavaşlatabileceğini ve enflamatuvar belirteçleri azaltabileceğini göstermektedir (72–74).

Bununla birlikte, klinik çalışmalarda optimal doz, tedavi süresi ve yağ asidi kombinasyonlarının belirlenmesine yönelik daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

3. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİF

GLA, omega-3 ve omega-6 yağ asitleri, böbrek hasarına karşı oksidatif stresin baskılanması, enflamatuvar yanıtların azaltılması ve hücrel sinyal yollarının düzenlenmesi yoluyla çok yönlü koruyucu etkiler sergilemektedir (6). Son yıllarda yayımlanan deneyisel ve klinik çalışmalar, omega-3 yağ asitlerinin renal fonksiyon kaybını yavaşlatabileceğini ve fibrotik süreçleri baskılayabileceğini ortaya koymuştur. Örneğin DHA içeren diyetler, 5/6 nefrektomi ile oluşturulan kronik böbrek hasarı modellerinde renal fibrozisi ve enflamasyonu azaltarak böbrek hasarının ilerlemesini engellemiş; AMPK-aracılı otofaji akışını artırarak epitel-mezenkimal geçişi sınırlandırmış ve otofajiyi desteklemiştir. (75–78). Gelecekte gerçekleştirilecek randomize kontrollü klinik çalışmalar, bu fonksiyonel yağ asitlerinin nefroprotektif potansiyelinin klinik uygulamalara entegrasyonunda belirleyici olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Vaziri ND, Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2011;31(1–3):189–96.doi:10.1159/000321845
2. Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2018;13(12):1897–908.doi:10.2215/CJN.00150118
3. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre J V. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48(1):463–93. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094615
4. Dragoş D, Enache II, Manea MM. Oxidative Stress and Nutritional Antioxidants in Renal Diseases: A Narrative Review. *Antioxidants.* 2025;14(7):757. doi:10.3390/antiox14070757
5. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The lancet.*2013;382(9888):260–72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X
6. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(10):607–25.doi:10.1038/s41581-018-0052-0

7. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie*. 2009;91(6):791–5. doi:10.1016/j.biochi.2009.01.008
8. Sureshbabu A, Ryter SW, Choi ME. Oxidative stress and autophagy: crucial modulators of kidney injury. *Redox Biol*. 2015;4:208–14. doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.001
9. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2003;57(3–4):145–55. [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(03\)00043-X](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(03)00043-X)
10. Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy metal toxicity and the environment. *Molecular, clinical and environmental toxicology: volume 3: environmental toxicology*. 2012;133–64. doi: 10.1007/978-3-7643-8340-4_6
11. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int*. 2008;73(9):994–1007. doi: 10.1038/sj.ki.5002786
12. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int*. 2011;79(1):33–45. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.337>
13. Vaziri ND. Roles of oxidative stress and antioxidant therapy in chronic kidney disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13(1):93–9. DOI:10.1097/00041552-200401000-00013
14. Flora G, Gupta D, Tiwari A. Toxicity of lead: a review with recent updates. *Interdiscip Toxicol*. 2012;5(2):47. doi: 10.2478/v10102-012-0009-2
15. Simopoulos AP. Omega-6/omega-3 essential fatty acid ratio and chronic diseases. *Food reviews international*. 2004;20(1):77–90. <https://doi.org/10.1081/FRI-120028831>
16. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):151–2. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000057393.97337.A>
17. Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Advances in nutrition*. 2012;3(1):1–7. doi:10.1001/jamacardio.2017.5205
18. Fan YY, Chapkin RS. Importance of dietary γ -linolenic acid in human health and nutrition. *J Nutr*. 1998;128(9):1411–4. doi:10.1093/jn/128.9.1411
19. Horrobin DF. Nutritional and medical importance of gamma-linolenic acid. *Prog Lipid Res*. 1992;31(2):163–94. doi:10.1016/0163-7827(92)90008-7
20. Yang Z, Li H, Wu H yan, Zhou Y, Du J xue, Hu Z xue. Omega-3 polyunsaturated fatty acids alleviate hyperuricemic nephropathy by inhibiting renal pyroptosis through GPR120. *Biochem Pharmacol*. 2024;230:116575. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116575
21. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans*. 2017;45(5):1105–15. doi:10.1042/BST20160474
22. Ruiz S, Pergola PE, Zager RA, Vaziri ND. Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;83(6):1029–41. doi:10.1038/ki.2012.439
23. Zhang Z, Liu Y, Feng W, Mao P, Yang J, Zhao Z, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect against cisplatin-induced nephrotoxicity by activating the Nrf2 signaling pathway. *Int J Biol Macromol*. 2024;282:137457. doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.137457
24. Simopoulos AP. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients*. 2016;8(3):128. doi: 10.3390/nu8030128
25. Calder PC. Functional roles of fatty acids and their effects on human health. *Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2015;39:18S–32S. doi: 10.1177/0148607115595980
26. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2002;56(8):365–79. doi:10.1016/S0753-3322(02)00253-6
27. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):645–62. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x

28. Hasan HM, Althanoon Z. Overview of Essential Fatty Acids: Types and Applications. doi: 10.21522/TIJPH.2013.13.02.Art047
29. Silva JR, Burger B, Kühl CMC, Candreva T, Dos Anjos MBP, Rodrigues HG. Wound healing and omega-6 fatty acids: From inflammation to repair. *Mediators Inflamm*. 2018;2018(1):2503950. doi: 10.1155/2018/2503950
30. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Metab*. 2012;2012(1):539426. doi: 10.1155/2012/539426
31. Ilich JZ, Kelly OJ, Kim Y, Spicer MT. Low-grade chronic inflammation perpetuated by modern diet as a promoter of obesity and osteoporosis. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2014;65(2):139–47. doi: 10.2478/10004-1254-65-2014-2541
32. Das UN. Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. *Biotechnology Journal: Healthcare Nutrition Technology*. 2006;1(4):420–39. doi: 10.1002/biot.200600012
33. Christie WW, Han X. Lipid analysis: isolation, separation, identification and lipidomic analysis. Elsevier; 2010.
34. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2015;1851(4):469–84. doi: 10.1016/j.bbalip.2014.08.010
35. Li W, Khor TO, Xu C, Shen G, Jeong WS, Yu S, et al. Activation of Nrf2-antioxidant signaling attenuates NFκB-inflammatory response and elicits apoptosis. *Biochem Pharmacol*. 2008;76(11):1485–9. doi: 10.1016/j.bcp.2008.07.024
36. Fariás JG, Carrasco-Pozo C, Carrasco Loza R, Sepulveda N, Alvarez P, Quezada M, et al. Polyunsaturated fatty acid induces cardioprotection against ischemia-reperfusion through the inhibition of NF-kappaB and induction of Nrf2. *Exp Biol Med*. 2017;242(10):1104–14. doi: 10.1177/1535370217709414
37. Han S, Choi H, Park H, Kim JJ, Lee EJ, Ham YR, et al. Omega-3 fatty acids attenuate renal fibrosis via AMPK-mediated autophagy flux activation. *Biomedicines*. 2023;11(9):2553. doi:10.3390/biomedicines11092553
38. Xu J, Feng ZP, Peng HY, Fu P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids alleviate adenine-induced chronic renal failure via regulating ROS production and TGF-β/SMAD pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(12).doi: 10.26355/eurev_202111_27221
39. Duysak L, Yüce N, Kılıç AE, Erkuş E. The effects of hemodialysis on oxidative stress in patients with chronic kidney failure. *Health Sciences Quarterly*. 2025;5(3):289–98. doi: 10.26900/hsq.2750
40. Aslankoç R, Demirci D, İnan Ü, Yıldız M, Öztürk A, Çetin M, et al. Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü-Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *Medical Journal of Süleyman Demirel University*. 2019;26(3):362–9. doi: 10.17343/sdutfd.566969
41. Lin YL, Wang CL, Liu KL, Yeh CN, Chiang TI. Omega-3 fatty acids improve chronic kidney disease—associated pruritus and inflammation. *Medicina*. 2022;58(6):796. doi: 10.3390/medicina58060796
42. Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Kawanami D, Utsunomiya K, Nishimura R. Unraveling the role of inflammation in the pathogenesis of diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3393. doi: 10.3390/ijms20143393
43. Ren N, Wang WF, Zou L, Zhao YL, Miao H, Zhao YY. The nuclear factor kappa B signaling pathway is a master regulator of renal fibrosis. *Front Pharmacol*. 2024;14:1335094. doi: 10.3389/fphar.2023.1335094
44. Tirichen H, Yaigoub H, Xu W, Wu C, Li R, Li Y. Mitochondrial reactive oxygen species and their contribution in chronic kidney disease progression through oxidative stress. *Front Physiol*. 2021;12:627837. doi: 10.3389/fphys.2021.627837

45. Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Aparicio-Trejo OE, Pedraza-Chaverri J. Mitochondrial redox signaling and oxidative stress in kidney diseases. *Biomolecules*. 2021;11(8):1144. doi: 10.3390/biom 11081144
46. Yang Z, Li H, Wu H yan, Zhou Y, Du J xue, Hu Z xue. Omega-3 polyunsaturated fatty acids alleviate hyperuricemic nephropathy by inhibiting renal pyroptosis through GPR120. *Biochem Pharmacol*. 2024;230:116575.doi: 10.1016/j.bcp.2024.116575
47. Bozkurt I, Halici Z, Zirh EB, Palabiyik-Yucelik SS. EGCG alleviates Ochratoxin A-induced pyroptosis in rat's kidney by inhibiting NLRP3/Caspase-1/GSDMD signaling pathway. *Food and Chemical Toxicology*. 2024;193:115006.doi: 10.1016/j.fct.2024.115006
48. Liu Y, Lei H, Zhang W, Xing Q, Liu R, Wu S, et al. Pyroptosis in renal inflammation and fibrosis: current knowledge and clinical significance. *Cell Death Dis*. 2023;14(7):472.doi: 10.1038/s41419-023-05810-9
49. Li X, Gao L, Li X, Xia J, Pan Y, Bai C. Autophagy, pyroptosis and ferroptosis are rising stars in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2024;1289–99.doi: 10.2147/DMSO.S438921
50. Liu J, Chen J, Lv J, Gong Y, Song J. The mechanisms of ferroptosis in the pathogenesis of kidney diseases. *J Nephrol*. 2024;37(4):865–79.doi: 10.1007/s40620-023-01690-0
51. Khor BH, Narayanan SS, Sahathevan S, Gafor AHA, Daud ZAM, Khosla P, et al. Efficacy of nutritional interventions on inflammatory markers in haemodialysis patients: A systematic review and limited meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(4):397.doi: 10.3390/nu10040397
52. An WS, Kim HJ, Cho KH, Vaziri ND. Omega-3 fatty acid supplementation attenuates oxidative stress, inflammation, and tubulointerstitial fibrosis in the remnant kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2009;297(4):F895–903.doi: 10.1152/ajprenal.90708.2008
53. Muramatsu H, Akimoto N, Yajima K, Hashimoto M, Katakura M. Suppressing Effects of Docosahexaenoic Acid-Containing Diets on Oxidative Stress and Fibrosis in 5/6 Nephrectomized Rats. *Kidney360*. 2023;4(12):1690–701.doi: 10.34067/KID.0004152023
54. Kapoor R, Huang YS. Gamma linolenic acid: an antiinflammatory omega-6 fatty acid. *Curr Pharm Biotechnol*. 2006;7(6):531–4.doi: 10.2174/138920106779116873
55. Yalçinkaya A, Acar F, Özer Ö, Ozturk HS, Yagmurdu H, Bayazit D. The Effects of EPA, GLA, and Antioxidant-Enriched Enteral Nutrition on Oxidative Stress and Oxygenation in Patients With ARDS: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *South Clin Istanbul Eurasia*. 2025;36(1):16.doi: 10.14744/scie.2025.57805
56. Rahimi K, Givi ME, Rezaie A, Hekmatmanesh M, Ardakani YS. The protective effects of Gamma-linolenic acid against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *British Journal of Nutrition*. 2024;131(11):1844–51.doi: 10.1017/S0007114524000268
57. Rahimi K, Nourishirazi A, Delaviz H, Ghotbeddin Z. Antinociceptive effects of gamma-linolenic acid in the formalin test in the rats. *Annals of Medicine and Surgery*. 2024;86(5):2677–83. doi: 10.1016/j.amsu.2024.2677
58. Kim DH, Yoo TH, Lee SH, Kang HY, Nam BY, Kwak SJ, et al. Gamma linolenic acid exerts anti-inflammatory and anti-fibrotic effects in diabetic nephropathy. *Yonsei Med J*. 2012;53(6):1165. doi: 10.3349/ymj.2012.53.6.1165
59. İstifli ES, Demir E, Kaplan HM, Ateş KE, Doran F. Alpha-linolenic acid confers protection on mice renal cells against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Cytotechnology*. 2019;71(5):905–14. doi:10.1007/s10616-019-00327-4
60. Montecillo-Aguado M, Tirado-Rodriguez B, Huerta-Yepez S. The involvement of polyunsaturated fatty acids in apoptosis mechanisms and their implications in cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11691.doi: 10.3390/ijms241411691
61. Guerrero-Hue M, Rayego-Mateos S, Vázquez-Carballo C, Palomino-Antolín A, García-Caballero C, Opazo-Rios L, et al. Protective role of Nrf2 in renal disease. *Antioxidants*. 2020;10(1):39. doi: 10.3390/antiox10010039

62. Colquhoun A. Gamma-linolenic acid alters the composition of mitochondrial membrane subfractions, decreases outer mitochondrial membrane binding of hexokinase and alters carnitine palmitoyltransferase I properties in the Walker 256 rat tumour. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and cell biology of lipids*. 2002;1583(1):74–84.doi: 10.1016/S1388-1981(02)00046-4
63. Hosohata K, Jin D, Takai S. Glucocalyxin A ameliorates hypoxia/reoxygenation-induced injury in human renal proximal tubular epithelial cell line HK-2 cells. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):446. doi: 10.3390/ijms23010446
64. Wei Z, Ding H, Li H, Yin D, Cao J. Eicosapentaenoic Acid Modulates TGF- β 1/Smad3/ILK Pathway to Attenuate Renal Fibrosis: A Biotechnological Approach. *Iran J Biotechnol*. 2025;23(2):e4098.doi: 10.30498/ijb.2025.513787.4098
65. Zeng Z, Yang H, Wang Y, Ren J, Dai Y, Dai C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids attenuate fibroblast activation and kidney fibrosis involving MTORC2 signaling suppression. *Sci Rep*. 2017;7(1):46146. doi: 10.1038/srep46146
66. Yamamoto T, Takabatake Y, Minami S, Sakai S, Fujimura R, Takahashi A, et al. Eicosapentaenoic acid attenuates renal lipotoxicity by restoring autophagic flux. *Autophagy*. 2021;17(7):1700–13. doi: 10.1080/15548627.2020.1848052
67. Diaz M, Retamal MA. Modulation of ion channels and ionic pumps by fatty acids: implications in physiology and pathology. Vol. 9, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media SA; 2018. p. 1625. doi: 10.3389/fphys.2018.01625
68. Tallima H, El Ridi R. Arachidonic acid: physiological roles and potential health benefits—a review. *J Adv Res*. 2018;11:33–41.doi: 10.1016/j.jare.2017.11.003
69. Chewcharat A, Chewcharat P, Rutirapong A, Papatheodorou S. The effects of omega-3 fatty acids on diabetic nephropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228315.doi: 10.1371/journal.pone.0228315
70. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med*. 2008;233(6):674–88. DOI: 10.3181/0711-MR-311
71. Ismail TF, Aziz FM. The Protective Effect of Omega-3 Oil against Cadmium Chloride Induced Nephrotoxicity in Rat.doi:10.24086/ cuesj.si.2017.n2a15
72. Chen Z, Lu Q, Wang J, Cao X, Wang K, Wang Y, et al. The function of omega-3 polyunsaturated fatty acids in response to cadmium exposure. *Front Immunol*. 2022;13:1023999. doi:10.3389/fimmu.2022.1023999
73. Elsafty M, Abdeen A, Aboubakr M. Allicin and Omega-3 fatty acids attenuates acetaminophen mediated renal toxicity and modulates oxidative stress, and cell apoptosis in rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2024;397(1):317–28.doi:10.1007/s00210-023-02673-1
74. Bolat M, Bolat İ, Tekin S, Çelebi F. The Effect of Borage Oil (*Borago officinalis*) on Lead Acetate-Induced Cardiotoxicity. *Van Veterinary Journal*. 2025;36(3):254–60.doi:10.36483/van-vetj.1774021
75. Tasset-Cuevas I, Fernández-Bedmar Z, Lozano-Baena MD, Campos-Sánchez J, de Haro-Bailón A, Muñoz-Serrano A, et al. Protective effect of borage seed oil and gamma linolenic acid on DNA: in vivo and in vitro studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56986. doi: 10.1371/journal.pone.0056986
76. Abd Alhusen SK, Hasan AF. Evaluating the renoprotective effects of omega-3-6-9 against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice. *J Med Life*. 2023;16(12):1756.doi: 10.3892/jml.2023.1756
77. Hassan HA, Edrees GM, El-Gamel EM, El-Sayed EA. Proanthocyanidin and fish oil potent activity against cisplatin-induced renal cell cycle arrest and apoptosis in rats. *Ren Fail*. 2015;37(8):1356–62. doi: 10.3109/0886022X.2015.1066923
78. Rengachar P, Bhatt AN, Polavarapu S, Veeramani S, Krishnan A, Sadananda M, et al. Gamma-linolenic acid (GLA) protects against ionizing radiation-induced damage: An In vitro and In vivo study. *Biomolecules*. 2022;12(6):797. doi: 10.3390/biom12060797

Bölüm 5

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA KARDİYOVASKÜLER RİSK BAKIMINDAN ESKİ VE YENİ LİPİT BİYOBELİRTEÇLER

Bülent SAKA¹

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVD) hala dünya çapında önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir (1). Altta yatan patolojik mekanizma aterosklerozdur - plak birikiminin neden olduğu atardamarların daralması, esas olarak kalp ve beyin olmak üzere hayati organlara yetersiz kan akışına yol açar (2). 100 yıldan fazla bir süre önce Virchow, aterom adı verilen plağın sarı yağlı bir madde (daha sonra kolesterol olarak tanımlanmıştır) içerdiğini keşfetti ve aterosklerozda lipitlerin rolünü öne sürdü (3).

Uzun zamandır esas olarak lipitlerin pasif birikimiyle belirlenen dejeneratif bir hastalık olarak kabul edilen ateroskleroz, daha sonra lipit birikimi, kronik düşük dereceli enflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile karakterize ve oksidatif modifiye lipoprotein infiltrasyonu, bağışıklık hücresi aktivasyonu ve hücre dışı matris değişiklikleri içeren enflamatuvar bir hastalık olarak gösterilmiştir ve lipitlerin bu olayların kilit oyuncularını ve/veya düzenleyicileri olduğuna dair kanıtlar vardır (4-7).

Ateroskleroz çocukluk çağına başlar (8). Otopsi yapılan ve kardiyovasküler hastalık dışı nedenlerle ölen bebek ve ergenlerde bulunan erken aterosklerotik değişiklikler, koroner arterlerde ve abdominal aortta ateroskleroz ile dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş glikoz toleransı ve obezite gibi klasik kardiyovasküler risk faktörleri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (8, 9). Ek olarak, çalışmalar çocukluklarında kardiyovasküler risk faktörleri bulunan yetişkinlerde kardiyovasküler hastalığın daha erken ortaya çıktığını göstermektedir (10,11), bu

¹ Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, dr.bulentsaka@gmail.com,
ORCID iD: 0009-0005-6996-1410

ilişkilendirilmiştir (94). Trigiserit açısından zengin lipoproteinler, endotelial hücrelerde enflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak monosit birikimi ve köpük hücre oluşumunu teşvik edebilir (93,95,96).

Çocuklarda yapılan bir çalışmada remnant kolesterol düzeylerinin insülin düzeyi, bel çevresi ve ortalama arter basıncı gibi kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkili olduğu ve bazı durumlarda LDL-C'den daha iyi bir risk göstergesi olabileceği bildirilmiştir (97).

PLAZMA- ATEROJENİK İNDEKSİ (AIP)

Plazmanın aterojenik indeksi (AIP), trigliserit/HDL-C oranının logaritmik dönüşümü ile hesaplanır ve koruyucu ile aterojenik lipoproteinler arasındaki dengeyi yansıtan bir kardiyometabolik risk göstergesidir (98,99).

Çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmalarda da AIP artışının kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkili olduğu ve bazı durumlarda diğer indekslere göre daha güçlü bir gösterge olabileceği bildirilmiştir (100).

Son çalışmalar, AIP ve TC/HDL-C oranının, geleneksel risk faktörleri bulunmasa bile koroner arter hastalığı olan veya hastalıktan şüphelenilen bireylerde kalıntı kardiyovasküler riski değerlendirmede yararlı olabileceğini göstermektedir (101,102).

SONUÇLAR

Lipitler karmaşık bir metabolit grubudur; geleneksel olarak, dengesiz olduklarında, kardiyovasküler bir risk faktörü olarak kabul edilirler. Ancak, karmaşık yapıları nedeniyle, özellikle gençlerde aterosklerozdaki rollerinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması için hala çok fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Yeni lipit biyobelirteçlerinin birçoğu için, hatta yeni olmayanlar için bile, aterojenik potansiyel net değildir. Lipit biyobelirteçleri için önerilen liste, çocuklarda kardiyovasküler risk sınıflandırmasında klinik değerlendirmelerinin yanı sıra gelecekte bulunabilecek potansiyel biyobelirteçlere göre daha da genişletilmelidir.

KAYNAKÇA

1. McNamara K, Alzubaidi H, Jackson J.K. Cardiovascular disease as a leading cause of death: How are pharmacists getting involved? *Integr. Pharm. Res. Pract.* ; 2019; 8, 1–11. doi: 10.2147/IPRP.S133088.
2. Linton M.F, Yancey P.G, Davies S.S, et al. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. *In Comprehensive Endocrinology Book*; Endotext, Feingold, K.R., Anawalt, B., Eds.; MDText.com, Inc. : South Dartmouth, MA, USA; 2019; PMID: 26844337

3. Mayerl, C, Lukasser, M, Sedivy, R, et al. Atherosclerosis research from past to present—On the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow. *Virchows Arch.* ; 2006; 449, 96–103. doi: 10.1007/s00428-006-0176-7
4. Minelli S, Minelli P, Montinari MR. Reflections on Atherosclerosis: Lesson from the Past and Future Research Directions. *J Multidiscip Healthc.* ; 2020; 17;13:621-633. doi: 10.2147/JMDH.S254016.
5. Ross R, Atherosclerosis—An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*; 1999; 340, 115–126. doi: 10.1056/NEJM199901143400207
6. Li L, Liu S, Tan J, et al. Recent Advance in Treatment of Atherosclerosis: Key Targets and Plaque-Positioned Delivery Strategies. *J. Tissue Eng.* ; 2022; 13, doi: 10.1177/20417314221088508
7. Pirillo A, Bonacina F, Norata GD, et al. The Interplay of Lipids, Lipoproteins, and Immunity in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* ; 2018; 14;20(3):12. doi: 10.1007/s11883-018-0715-0.
8. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr.* ; 2000; 72(5 Suppl):1307S-1315S. doi: 10.1093/ajcn/72.5.1307s.
9. Milei J, Ottaviani G, Lavezzi AM, et al. Perinatal and infant early atherosclerotic coronary lesions. *Can J Cardiol.* ; 2008; 24(2):137-41. doi:10.1016/s0828-282x(08)70570-1.
10. Bridger T, Childhood obesity and cardiovascular disease, *Paediatrics & Child Health*, Volume 14, Issue 3, 09; Pages 177–182, <https://doi.org/10.1093/pch/14.3.177>
11. Raghuvver G. Lifetime cardiovascular risk of childhood obesity. *Am J Clin Nutr.* ; 2010; 91(5):1514S-1519S. doi: 10.3945/ajcn.2010.28701D.
12. Li-Beisson Y, Nakamura Y, Harwood J. Lipids: From Chemical Structures, Biosynthesis, and Analyses to Industrial Applications. *Subcell Biochem.* ; 2016; 86:1-18. doi: 10.1007/978-3-319-25979-6_1.
13. Hinterwirth H, Stegemann C, Mayr M. Lipidomics: quest for molecular lipid biomarkers in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet.* ; 2014; 7(6): 941-54. doi: 10.1161/CIRCGENE-TICS.114.000550.
14. Močnik M, Marčun Varda N. Lipid Biomarkers and Atherosclerosis-Old and New in Cardiovascular Risk in Childhood. *Int J Mol Sci.* ; 2023; 24(3):2237. doi: 10.3390/ijms24032237.
15. Feingold, K.R. Introduction to Lipids and Lipoproteins. In *Comprehensive Endocrinology Book*; Endotext, Feingold, K.R., Anawalt, B., Eds.; MDText.com, Inc. : South Dartmouth, MA,USA; 2021; PMID: 26247089.
16. Berenson GS, Srivivasan SR; Bogalusa Heart Study Group. Cardiovascular risk factors in youth with implications for aging: the Bogalusa Heart Study. *Neurobiol Aging.* ; 2005; 26(3):303-7. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.05.009.
17. Steinberger J, Daniels SR; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young); American Heart Association Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation.*;2003;18;107(10):1448-53.doi: 10.1161/01.cir.0000060923.07573.f2.
18. Gröber-Grätz D, Widhalm K, de Zwaan M, et al.. Body mass index or waist circumference: which is the better predictor for hypertension and dyslipidemia in overweight/obese children and adolescents? Association of cardiovascular risk related to body mass index or waist circumference. *Horm Res Paediatr.* ; 2013; 80(3):170-8. doi: 10.1159/000354224.
19. Korsten-Reck U, Kromeyer-Hauschild K, Korsten K, et al. Frequency of secondary dyslipidemia in obese children. *Vasc Health Risk Manag.* ; 2008; 4(5):1089-94. doi: 10.2147/vhrm.s2928.
20. Kavey RE. Combined dyslipidemia in childhood. *J Clin Lipidol.* ; 2015; Sep;-9(5 Suppl):S41-56. doi: 10.1016/j.jacl.2015.06.008.

21. Strong JP, Malcom GT, Newman WP 3rd, et al. Early lesions of atherosclerosis in childhood and youth: natural history and risk factors. *J Am Coll Nutr.*;1992;11 Suppl:51S-54S. doi: 10.1080/07315724.1992.10737984.
22. Guardamagna O, Abello F, Saracco P, et al. Endothelial activation, inflammation and premature atherosclerosis in children with familial dyslipidemia. *Atherosclerosis.* ; 2009; 207(2):471-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.006.
23. Morrison KM, Dyal L, Conner W, et al. Cardiovascular risk factors and non-invasive assessment of subclinical atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis.* ; 2010; 208(2):501-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.034.
24. Litwin SE. Childhood obesity and adulthood cardiovascular disease: quantifying the lifetime cumulative burden of cardiovascular risk factors. *J Am Coll Cardiol.* ; 2014; 14;64(15):1588-90. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.962.
25. Magnussen CG, Venn A, Thomson R, et al. The association of pediatric low- and high-density lipoprotein cholesterol dyslipidemia classifications and change in dyslipidemia status with carotid intima-media thickness in adulthood evidence from the cardiovascular risk in Young Finns study, the Bogalusa Heart study, and the CDAH (Childhood Determinants of Adult Health) study. *J Am Coll Cardiol.* ; 2009; 10;53(10):860-9. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.061.
26. Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA.* ; 2003; 290(17):2271-6. doi: 10.1001/jama.290.17.2271.
27. Srinivasan SR, Frontini MG, Xu J, et al. Utility of childhood non-high-density lipoprotein cholesterol levels in predicting adult dyslipidemia and other cardiovascular risks: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* ; 2006; 118(1):201-6. doi: 10.1542/peds.2005.1856.
28. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.*; 2011; 17;365(20):1876-85. doi: 10.1056/NEJMoa1010112.
29. Andersen LB, Harro M, Sardinha LB, et al. Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *Lancet.* ; 2006; 22;368(9532):299-304. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69075-2.
30. Cesa CC, Sbruzzi G, Ribeiro RA, et al. Physical activity and cardiovascular risk factors in children: meta-analysis of randomized clinical trials. *Prev Med.* ; 2014; 69:54-62. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.08.014.
31. Manfro WC, Zago AJ, Campos M, et al. Are apolipoproteins A and B better than lipoproteins for assessing risk of obstructive coronary heart disease? *Arq Bras Cardiol.* ; 1999; 72(6):657-68. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0066-782x1999000600001.
32. Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, et al. Comparison of Conventional Lipoprotein Tests and Apolipoproteins in the Prediction of Cardiovascular Disease. *Circulation.* ; 2019; 13;140(7):542-552. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041149.
33. Anastasiou G, Sakka E, Blathra E, et al. Lipoprotein(a): A Concealed Precursor of Increased Cardiovascular Risk? A Real-World Regional Lipid Clinic Experience. *Arch Med Res.* ; 2021; 52(4):397-404. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.12.003.
34. Gulayin PE, Lozada A, Schreier L, et al. Elevated Lipoprotein(a) prevalence and association with family history of premature cardiovascular disease in general population with moderate cardiovascular risk and increased LDL cholesterol. *Int J Cardiol Heart Vasc.* ; 2022; 31;42:101100. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101100.
35. Guardamagna O, Abello F, Anfossi G, et al. Lipoprotein(a) and family history of cardiovascular disease in children with familial dyslipidemias. *J Pediatr.* ; 2011; 159(2):314-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.01.038.
36. Sultan SM, Schupf N, Dowling MM, et al. Review of lipid and lipoprotein(a) abnormalities in childhood arterial ischemic stroke. *Int J Stroke.* ; 2014; 9(1):79-87. doi: 10.1111/ijss.12136.

37. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet.* ; 2001; 27;358(9291):1400-4. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06525-4.
38. Barroso WKS, Souza ALL. Obesity, Overweight, Body Adiposity and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. *Arq Bras Cardiol.* ; 2020; 28;115(2):172-173. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20200540.
39. Savas Erdevi S, Simsek E, Dallar Y, et al. Utility of ApoB/ApoA1 ratio for the prediction of cardiovascular risk in children with metabolic syndrome. *Indian J Pediatr.* ; 2010; 77(11):1261-5. doi: 10.1007/s12098-010-0217-8.
40. Koivisto T, Hutri-Kähönen N, Juonala M, et al. Apolipoprotein B is related to arterial pulse wave velocity in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis.* ; 2011; 214(1):220-4. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.037.
41. Czeck MA, Northrop EF, Evanoff NG, et al. Relationship of Apolipoproteins with Subclinical Cardiovascular Risk in Youth. *J Pediatr.* ; 2020; 227:199-203.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.017.
42. Chen WL, Tain YL, Chen HE, et al. Cardiovascular Disease Risk in Children With Chronic Kidney Disease: Impact of Apolipoprotein C-II and Apolipoprotein C-III. *Front Pediatr.* ; 2021; 9:706323. doi: 10.3389/fped.2021.706323.
43. Marais AD. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology.* ; 2019; 51(2):165-176. doi: 10.1016/j.pathol.2018.11.002.
44. Taylor AE, Guthrie PA, Smith GD, Golding J, Sattar N, Hingorani AD, Deanfield JE, Day IN. IQ, educational attainment, memory and plasma lipids: associations with apolipoprotein E genotype in 5995 children. *Biol Psychiatry.* ; 2011; 70(2):152-8. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.10.033.
45. Tsimikas S. Oxidized low-density lipoprotein biomarkers in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* ; 2006; 8(1):55-61. doi: 10.1007/s11883-006-0065-1.
46. Tsimikas S. Oxidative biomarkers in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* ; 2006; 98(11A):9P-17P. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.09.015.
47. Fraley AE, Tsimikas S. Clinical applications of circulating oxidized low-density lipoprotein biomarkers in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* ; 2006; 17(5):502-9. doi: 10.1097/01.mol.0000245255.40634.b5.
48. Tian K, Ogura S, Little PJ, et al. Targeting LOX-1 in atherosclerosis and vasculopathy: current knowledge and future perspectives. *Ann N Y Acad Sci.* ; 2019; 1443(1):34-53. doi: 10.1111/nyas.13984.
49. Varghese DS, Ali BR. Pathological Crosstalk Between Oxidized LDL and ER Stress in Human Diseases: A Comprehensive Review. *Front Cell Dev Biol.* ; 2021; 9:674103. doi: 10.3389/fcell.2021.674103.
50. Zingg JM, Vlad A, Ricciarelli R. Oxidized LDLs as Signaling Molecules. *Antioxidants (Basel).* ; 2021; 10(8):1184. doi: 10.3390/antiox10081184.
51. Trpkovic A, Resanovic I, Stanimirovic J, et al. Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of cardiovascular diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci.* ; 2015; 52(2):70-85. doi: 10.3109/10408363.2014.992063.
52. Norris AL, Steinberger J, Steffen LM, et al. Circulating oxidized LDL and inflammation in extreme pediatric obesity. *Obesity (Silver Spring).* ; 2011; 19(7):1415-9. doi: 10.1038/oby.2011.21.
53. Kelly AS, Jacobs DR Jr, Sinaiko AR, et al. Relation of circulating oxidized LDL to obesity and insulin resistance in children. *Pediatr Diabetes.* ; 2010; 11(8):552-5. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00640.x.
54. Jarvisalo MJ, Lehtimäki T, Raitakari OT. Determinants of arterial nitrate-mediated dilatation in children: role of oxidized low-density lipoprotein, endothelial function, and carotid intima-media thickness. *Circulation.* ; 2004; 109(23):2885-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000129304.98566.D8.
55. Nascimento H, Alves AI, Coimbra S, et al. Bilirubin is independently associated with oxidized LDL levels in young obese patients. *Diabetol Metab Syndr.* ; 2015; 7:4. doi: 10.1186/1758-5996-7-4.

56. Marin MT, Dasari PS, Tryggstad JB, et al. Oxidized HDL and LDL in adolescents with type 2 diabetes compared to normal weight and obese peers. *J Diabetes Complications*. ; 2015; 29(5):679-85. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.03.015.
57. Kiechl S, Willeit J, Mayr M, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, and 10-year cardiovascular outcomes: prospective results from the Bruneck study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. ; 2007; 27(8):1788-95. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.145805.
58. Colantuono R, Pavanello C, Pietrobattista A, et al. Case report: Unusual and extremely severe lipoprotein X-mediated hypercholesterolemia in extrahepatic pediatric cholestasis. *Front Pediatr*. 2022;10:969081. doi: 10.3389/fped.2022.969081.
59. Amar MJA, Freeman LA, Nishida T, et al. LCAT protects against Lipoprotein-X formation in a murine model of drug-induced intrahepatic cholestasis. *Pharmacol Res Perspect*. ; 2019; 8(1):e00554. doi: 10.1002/prp2.554.
60. Dimitroglou Y, Sakalidis A, Mavroudis A, et al. Lipoprotein-associated Phospholipase A2 in Coronary Artery Disease. *Curr Top Med Chem*. ; 2022; 22(28):2344-2354. doi: 10.2174/1568026623666221027145545.
61. Colley KJ, Wolfert RL, Cobble ME. Lipoprotein associated phospholipase A(2): role in atherosclerosis and utility as a biomarker for cardiovascular risk. *EPMA J*. ; 2011; 2(1):27-38. doi: 10.1007/s13167-011-0063-4.
62. Alkuraishy HM, Al-Gareeb AI, Waheed HJ. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 is Linked with Poor Cardio-Metabolic Profile in Patients with Ischemic Stroke: A Study of Effects of Statins. *J Neurosci Rural Pract*. ; 2018; ;9(4):496-503. doi: 10.4103/jnpr.jnpr_97_18.
63. Öngen B, Kalkan Uçar S, Levent E, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a new marker to determine cardiovascular risk in hypercholesterolemic dyslipidaemic children. *Ann Clin Biochem*. ; 2017; Sep;54(5):539-547. doi: 10.1177/0004563216671338.
64. Ferraro F, Martín M, Verona J, et al. Increased Cholesteryl Ester Transfer Protein and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activities in Children and Adolescents Presenting High Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol (TG/HDL-C) Ratio. *Indian J Pediatr*. ; 2021; 88(12):1180-1186. doi: 10.1007/s12098-021-03806-5.
65. Sakka S, Siahianidou T, Voyatzis C, et al. Elevated circulating levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 in obese children. *Clin Chem Lab Med*. ; 2015; 53(7):1119-25. doi: 10.1515/cclm-2014-1081.
66. da Silva IT, Timm Ade S, Damasceno NR. Influence of obesity and cardiometabolic makers on lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) activity in adolescents: the healthy young cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. ; 2013; 12:19. doi: 10.1186/1476-511X-12-19.
67. Alexandropoulou I, Lantzanaki-Syrpou M, Grammatikopoulou M.G, et al. Ceramides as Dietary Biomarkers. In Biomarkers in Nutrition. Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications; Patel, V.B., Preedy, V.R., Eds. ; Springer: Cham, Switzerland; 2022; pp. 1–15.
68. Summers SA, Chaurasia B, Holland WL. Metabolic Messengers: ceramides. *Nat Metab*. ; 2019; 1(11):1051-1058. doi: 10.1038/s42255-019-0134-8.
69. Laaksonen R, Ekroos K, Sysi-Aho M, et al. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur Heart J*. ; 2016; 37(25):1967-76. doi: 10.1093/eurheartj/ehw148.
70. Meeusen J.W, Donato L.J, Bryant S.C, et al. Jaffe, A.S. Plasma Ceramides. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. ; 2018; 38, 1933–1939.
71. Wasilewska N, Bobrus-Chociej A, Harasim-Symor E, et al. Increased serum concentration of ceramides in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*. ; 2018; Sep 12;17(1):216. doi: 10.1186/s12944-018-0855-9.
72. Sands MS. Farber disease: understanding a fatal childhood disorder and dissecting ceramide biology. *EMBO Mol Med*. ; 2013; 5(6):799-801. doi: 10.1002/emmm.201302781.

73. Lee CK, Liao CW, Meng SW, et al. Lipids and Lipoproteins in Health and Disease: Focus on Targeting Atherosclerosis. *Biomedicines*. ; 2021; 9(8):985. doi: 10.3390/biomedicines9080985.
74. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*. ; 2019; 321(4):364-373. doi: 10.1001/jama.2018.20045.
75. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. ; 2014; 2(8):655-66. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
76. Mahdy Ali K, Wonnert A, Huber K, et al. Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol--current therapies and future opportunities. *Br J Pharmacol*. ; 2012; 167(6):1177-94. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02081.x.
77. Brea A, Hernández-Mijares A, Millán J, et al. Non-HDL cholesterol as a therapeutic goal. *Clin Investig Arterioscler*. ; 2019; 31 Suppl 2:28-33. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2019.07.002.
78. Rana JS, Boekholdt SM, Kastelein JJ, et al. The role of non-HDL cholesterol in risk stratification for coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep*. ; 2012; 14(2):130-4. doi: 10.1007/s11883-011-0224-x.
79. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet*. ; 2019; 394(10215):2173-2183. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32519-X.
80. Wang G, Jing J, Wang A, et al. China National Stroke Registry II Investigators. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Predicts Adverse Outcomes in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. ; 2021; 52(6):2035-2042. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030783.
81. Wen J, Huang Y, Lu Y, et al. Associations of non-high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides and the total cholesterol/HDL-c ratio with arterial stiffness independent of low-density lipoprotein cholesterol in a Chinese population. *Hypertens Res*. ; 2019; 42(8):1223-1230. doi: 10.1038/s41440-019-0251-5.
82. Tanaka F, Makita S, Onoda T, et al. Iwate-Kenco Study Group. Predictive value of lipoprotein indices for residual risk of acute myocardial infarction and sudden death in men with low-density lipoprotein cholesterol levels <120 mg/dl. *Am J Cardiol*. ; 2013; 112(8):1063-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.049.
83. Carr SS, Hooper AJ, Sullivan DR, et al. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *Pathology*. ; 2019; 51(2):148-154. doi: 10.1016/j.pathol.2018.11.006.
84. Mach F, Baigent C, Catapano A.L, et al. ; 2019; ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J*. 2020, 41, 111–188 doi.org/10.1093/eurheartj/ehz158
85. Pencina KM, Thanassoulis G, Wilkins JT, et al. Trajectories of Non-HDL Cholesterol Across Midlife: Implications for Cardiovascular Prevention. *J Am Coll Cardiol*. ; 2019; 74(1):70-79. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.047.
86. Armstrong MK, Fraser BJ, Hartiala O, et al. Association of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Measured in Adolescence, Young Adulthood, and Mid-Adulthood With Coronary Artery Calcification Measured in Mid-Adulthood. *JAMA Cardiol*. ; 2021; 6(6):661-668. doi: 10.1001/jamacardio.2020.7238.
87. Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation*. ; 1983; 67(4):730-4. doi:10.1161/01.cir.67.4.730.
88. Liu H, Deng X, Peng Y, et al. Meta-analysis of serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease in the general population. *Clin Chim Acta*. ; 2017; 471:23-28. doi: 10.1016/j.cca.2017.05.006.

89. Millán J, Pintó X, Muñoz A, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag.* ; 2009; 5:757-65. Epub 2009 Sep 18. PMID: 19774217; PMCID: PMC2747394.
90. Bhardwaj S, Bhattacharjee J, Bhatnagar M.K, et al. Atherogenic Index of Plasma, Castelli Risk Index and Atherogenic Coefficient-New Parameters in Assessing Cardiovascular Risk. *Int. J. Pharm. Biol. Sci.* ; 2013; 3, 359–364.
91. Ray S, Saikia D, Vashisht Y, Sharma S, Meena RK, Kumar M. Dyslipidemia and atherogenic indexes in children with transfusion-dependent thalassemia. *Hematol Transfus Cell Ther.* ; 2024; ;46(4):345-351. doi: 10.1016/j.htct.2023.02.006.
92. Andrades CDS, Poletti VV, Closs VE, Gustavo ADS, Oliveira MDS, Donadio MVE, Feoli AMP. Prevalence of dyslipidemia, atherogenic and cardiovascular risk in overweight and obese adolescents. *Rev Paul Pediatr.* ; 2023; 41:e2021312. doi: 10.1590/1984-0462/2023/41/2021312.
93. Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* ; 2016; 12:171-83. doi: 10.2147/VHRM.S104369.
94. Castañer O, Pintó X, Subirana I, et al. Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated With Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* ; 2020; 76(23):2712-2724. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.008.
95. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* ; 2011; 123(20):2292-333. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182160726.
96. Su X, Kong Y, Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol. *Lipids Health Dis.* ; 2019; 18(1):134. doi: 10.1186/s12944-019-1080-x.
97. Torres-Costoso A, Martínez-Vizcaíno V, Oliveira A, et al. Beyond LDL cholesterol: remnant cholesterol is associated with cardiometabolic risk factors in children. *BMC Med.* ; 2025; 23(1):28. doi: 10.1186/s12916-025-03859-9.
98. Li YW, Kao TW, Chang PK, et al. Atherogenic index of plasma as predictors for metabolic syndrome, hypertension and diabetes mellitus in Taiwan citizens: a 9-year longitudinal study. *Sci Rep.* ; 2021; 11(1):9900. doi: 10.1038/s41598-021-89307-z.
99. Khakurel G, Kayastha R, Chalise S, et al. Atherogenic Index of Plasma in Postmenopausal Women. *J Nepal Health Res Counc.* ; 2018; 16(2):175-177. PMID: 29983433.
100. Nogay NH Evaluation of the correlation between plasma atherogenic index and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: Could it be superior to the TG/HDL-C ratio? *J Pediatr Endocrinol Metab.* ; 2017; 30(9):947–955. doi: 10.1515/jpem-2016-0479.
101. Mangalesh S, Yadav P, Dudani S, et al. Atherogenic index of plasma predicts coronary artery disease severity and major adverse cardiac events in absence of conventional risk factors. *Coron Artery Dis.* ; 2022; 33(7):523-530. doi: 10.1097/MCA.0000000000001166.
102. Shui X, Chen Z, Wen Z, et al. Association of Atherogenic Index of Plasma With Angiographic Progression in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *Angiology.* ; 2022; 73(10):927-935. doi: 10.1177/00033197221080911.

Bölüm 6

REFERANS ARALIĞI BELİRLEME: GÜNCEL YAKLAŞIMLAR VE GELİŞMEKTE OLAN YÖNTEMLER

Mehmet Fatih ALPDEMİR¹
Medine ALPDEMİR²

1. GİRİŞ

Referans aralığı (RA), bir laboratuvarın sunduğu klinik hizmetlerin ayrılmaz bir bileşenidir. RA'lar, sayısal laboratuvar test sonuçlarının yorumlanmasında en yaygın kullanılan karar destek aracıdır ve idealde sağlıklı bireyleri hasta bireylerden ayırt etmeye olanak tanır. Klinik laboratuvarlar, hizmet verdikleri popülasyona ve kullandıkları testlere özgü RA'ları belirleme sorumluluğunu taşımaktadır. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) gibi çeşitli kuruluşlar, RA belirlemeye rehberlik etmekte ve bu amaçla birçok yöntemi tanımlamaktadır (1).

RA'lar, klinisyenler için hastaların sağlık durumunu değerlendirmede temel bir araçtır. Ancak RA belirleme yalnızca istatistiksel bir süreç değildir; klinik ve biyolojik faktörlerin de gözetilmesini gerektirmektedir. Yaş, cinsiyet, etnik köken, gebelik durumu ve hormonal değişimler gibi unsurları kapsayan biyolojik varyasyon, RA'ları önemli ölçüde etkileyebilir; bu durum belirli alt gruplar için ayrı aralıkların oluşturulmasını zorunlu kılar. Coğrafi konum, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı gibi çevresel faktörler de RA'ları etkileyebilir; bu etkiler özellikle D vitamini, demir ve lipit profili gibi parametreler için belirgin biçimde ortaya çıkmaktadır.

RA belirlemeye yönelik geleneksel doğrudan yaklaşım, CLSI EP28-A3c kılavuzunda (Klinik Laboratuvarında Referans Aralıklarının Tanımlanması, Belirlenmesi ve Doğrulanması) ayrıntılı biçimde tanımlanmaktadır. Bu yaklaşım, seçilmiş bir referans popülasyonundan (*a priori* veya *a posteriori*) örneklerin toplanması ve ardından analizle istatistiksel hesaplamaların yapılmasını kapsar

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya AD, mfalpdemir@gmail.com, ORCID iD: 0009-0008-6763-0337

² Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Balıkesir Atatürk Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Biyokimya AD, medine.alpdemir@sbu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-2625-0246

doğru güvence altına almak, bu alandaki gelecekteki araştırmaların odak noktası olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bunch DR. Indirect reference intervals using an R pipeline. *J Mass Spectrom Adv Clin Lab.* 2022; 24:22-30.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2010) Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline, 3rd edn. Document EP28-A3c. CLSI, Wayne.
3. Ozarda, Y, Higgins, V., & Adeli, K. Verification of reference intervals in routine clinical laboratories: practical challenges and recommendations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 52018: 7(1), 30-37.
4. Jones G, Haeckel R, Loh T, Sikaris K, Streichert T, Katayev A, et al, on behalf of the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. Indirect methods for reference interval determination -- review and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2019;57(1): 20-29.
5. Horn PS, Feng L, Li Y, Pesce AJ. Effects of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation. *Clin Chem* 2001; 47:2137-45.
6. Hickman PE, Koerbin G, Potter JM, Glasgow N, Cavanaugh JA, Abhayaratna WP, et al. Choice of statistical tools for outlier removal causes substantial changes in analyte reference intervals in healthy populations. *Clin Chem* 2020;66(12):1558-1561.
7. Ma C, Cheng X, Xue F, Li X, Yin Y, Wu J, et al. Validation of an approach using only patient big data from clinical laboratories to establish reference intervals for thyroid hormones based on data mining. *Clin Biochem.* 2020;80:25-30.
8. Hoffmann RG. Statistics in the practice of medicine. *JAMA.* 1963 ;185(11):864-873.
9. Holmes DT, Buhr KA. Widespread incorrect implementation of the Hoffmann method, the correct approach, and modern alternatives. *Am J Clin Pathol.* 2019 ;151(3):328-336.
10. Dustin R Bunch, Christopher D Koch, Reference Intervals: A Hoffmann Method Improvement?, *The Journal of Applied Laboratory Medicine* 2024; 9 (2):197–200
11. Bhattacharya, CG. A simple method of resolution of a distribution into Gaussian components. *Biometrics*, 1967;23(1): 115-135.
12. Oosterhuis WP, Modderman TA, Pronk C. Reference values: Bhattacharya or the method proposed by the IFCC. *Ann Clin Biochem* 1990; 27:359-65.
13. Concordet D, Geffré A, Braun JP, Trumel C. A new approach for the determination of reference intervals from hospital-based data. *Clin Chim Acta.* 2009;405(1-2):43-8.
14. Wosniok W, Haeckel R. A new indirect estimation of reference intervals: truncated minimum chi-square (TMC) approach. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(12):1933-1947.
15. Ammer T, Schützenmeister A, Prokosch HU, Rauh M, Rank CM, Zierk J. refineR: A Novel Algorithm for Reference Interval Estimation from Real-World Data. *Sci Rep.* 2021;11(1):16023.
16. Ammer T, Schützenmeister A, Prokosch HU, Zierk J, Rank CM, Rauh M. RIBench: A Proposed Benchmark for the Standardized Evaluation of Indirect Methods for Reference Interval Estimation. *Clin Chem.* 2022;68(11):1410-1424.
17. Alpdemir MF, Alpdemir M, Oğuz EF, Eren F. Reference Intervals for SII, NLR, PLR, and LMR: a Comparison of Nonparametric and refineR Approaches Using Big Data. *Clin Lab.* 2025;71(9):10.7754
18. Zierk J, Arzideh F, Kapsner LA, Prokosch H, Metzler M, Rauh M. Reference interval estimation from mixed distributions using truncation points and the Kolmogorov-Smirnov distance (kosmic). *Sci Rep.* 2020;10(1):1704.
19. Kayahan SF, Alaeddinoğlu MF, Şeneş M. From objective grouping to fuzzy reference intervals: A standardized machine learning approach for thyroid function tests. *Clin Chim Acta.* 2025;579:120635.

20. LeBien J, Velev J, Roche-Lima A. Indirect reference interval estimation using a convolutional neural network with application to cancer antigen 125. *Sci Rep.* 2024;14:19332.
21. Velev J, LeBien J, Roche-Lima A. Unsupervised machine learning method for indirect estimation of reference intervals for chronic kidney disease in the Puerto Rican population. *Sci Rep.* 2023; 13:17198
22. LeBien J, Velev J, Roche-Lima A. RINet: synthetic data training for indirect estimation of clinical reference distributions. *J Biomed Inform.* 2026;174:104980.
23. Meyer A, Schömig E, Streichert T. ChatGPT and reference intervals: a comparative analysis of repeatability in GPT-3.5 Turbo, GPT-4, and GPT-4o. *Front Artif Intell.* 2025;8:1681979. doi:10.3389/frai.2025.1681979

Bölüm 7

MILAN 2014 KONSENSÜSÜ VE ANALİTİK PERFORMANS HEDEFLERİ

Emine Feyza YURT¹

GİRİŞ

Klinik laboratuvar tıbbının temel amacı; hastaların tanı, ayırıcı tanı, prognoz, tedavi seçimi ve izleminde klinisyenin doğru karar verebilmesi için güvenilir test sonuçları üretmektir (1). Bu işlevin gerçekleşebilmesi, laboratuvarda elde edilen sonuçların hem analitik açıdan yeterli kalitede olmasına hem de klinik karar verme sürecine anlamlı katkı sağlamasına bağlıdır. Bir laboratuvar testinin amaca uygun (fit for purpose) olabilmesi için ne kadar iyi performans göstermesi gerektiğinin en başından objektif kriterlerle tanımlanması gereklidir. Bu objektif tanımlamayı sağlayan kavramlara analitik performans spesifikasyonları (analytical performance specifications, APS) ya da geleneksel adıyla analitik kalite spesifikasyonları/hedefleri adı verilir (2,3).

APS, bir laboratuvar sonucunun klinik gereksinimleri karşılayabilmesi için sahip olması gereken kalitenin sayısal bir ifadesidir. Bu kavram yalnızca akademik bir sorun değildir; aksine, hasta güvenliği, klinik karar verme süreci ve sağlık bakım sisteminin verimliliği üzerinde doğrudan etkilidir. Yetersiz tanımlanmış ya da karşılanmamış APS'ler, laboratuvar sonuçlarındaki belirsizliğin klinik bilgiyi gölgede bırakmasına ve nihayetinde hatalı tanı ya da tedavi kararlarına yol açabilir (2,5).

APS'lerin nasıl tanımlanması gerektiği, klinik laboratuvar tıbbının en eski tartışma konularından biridir. 1960'lı yıllardan itibaren farklı yaklaşımlar geliştirilmiş ve takip eden onlarca yıl içinde bu alan giderek olgunlaşmıştır. Ancak farklı yaklaşımların birbirinden bağımsız geliştirilmesi ile ortak bir terminoloji ve hiyerarşinin yokluğu, bu alanda kayda değer bir karmaşaya yol açmıştır. Bu problem, 1999 yılında Stockholm'de düzenlenen "Strategies to Set Global Quality

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, eminefeyzayurt@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5686-7576

SONUÇ

Milan 2014 konsensüsü, klinik laboratuvar tıbbında APS'lerin belirlenmesinde yeni bir paradigma getirmiştir. Katı bir hiyerarşi yerine, ölçülen analitin özelliklerine uygun üç model (klinik sonuç bazlı, BV bazlı, state-of-the-art bazlı) önermek ve kalite düzeylerini derecelendirmek, alanın olgunlaşmasına önemli katkı sağlamıştır. Hasta güvenliğinin temel teminatı olan analitik kalitenin nesnel, test-odaklı ve klinik gereksinimlere uygun biçimde tanımlanması, klinik laboratuvarın temel mesleki sorumluluklarından biridir. Bu sorumluluğun yerine getirilmesinde Milan modelleri hem teorik bir çerçeve hem de uygulanabilir bir araç seti sunmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Ferraro S, Braga F, Panteghini M. Laboratory medicine in the new healthcare environment. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2016;54(4):523-533. doi:10.1515/cclm-2015-0803
2. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2015;53(6):833-835. doi:10.1515/cclm-2015-0067
3. Fraser CG. The 1999 Stockholm Consensus Conference on quality specifications in laboratory medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2015;53(6):837-840. doi:10.1515/cclm-2014-0914
4. Kallner A, McQueen M, Heuck C. The Stockholm Consensus Conference on Quality Specifications in Laboratory Medicine, 25-26 April 1999. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1999;59(7):475-476. doi: 10.1080/00365519950185175
5. Panteghini M, Ceriotti F, Jones G, et al. Strategies to define performance specifications in laboratory medicine: 3 years on from the Milan Strategic Conference. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2017;55(12):1849-1856. doi:10.1515/cclm-2017-0772
6. Horvath AR, Bell KJL, Ceriotti F, et al. Outcome-based analytical performance specifications: current status and future challenges. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2024;62(8):1474-1482. doi:10.1515/cclm-2024-0125
7. Horvath AR, Bossuyt PM, Sandberg S, et al. Setting analytical performance specifications based on outcome studies – is it possible? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2015;53(6):841-848. doi:10.1515/cclm-2015-0214
8. Carobene A. Reliability of biological variation data available in an online database: need for improvement. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2015;53(6):871-877. doi:10.1515/cclm-2014-1133
9. Plebani M, Astion ML, Barth JH, et al. Harmonization of quality indicators in laboratory medicine. A preliminary consensus. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2014;52(7):951-958. doi:10.1515/cclm-2014-0142
10. Panteghini M. Moving to practice with the application of Milan model 1b-based analytical performance specifications. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2025. doi:10.1515/cclm-2025-1014
11. Lyon AW, Kavsak PA, Lyon OA, et al. Simulation models of misclassification error for single thresholds of high-sensitivity cardiac troponin I due to assay bias and imprecision. *Clinical Chemistry*. 2017;63(2):585-592. doi:10.1373/clinchem.2016.265058

12. Aarsand AK, Røraas T, Fernandez-Calle P, et al. The Biological Variation Data Critical Appraisal Checklist: a standard for evaluating studies on biological variation. *Clinical Chemistry*. 2018;64(3):501-514. doi:10.1373/clinchem.2017.281808
13. Aarsand AK, Webster C, Coskun A, et al. *EFLM Biological Variation Database*. Erişim: <https://biologicalvariation.eu> [Erişim tarihi: 23 Mayıs 2026].
14. Carobene A, Aarsand AK, Bartlett WA, et al. The European Biological Variation Study (Eu-BIVAS): a summary report. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2021;60(4):505-517. doi:10.1515/cclm-2021-0370
15. Braga F, Panteghini M. Performance specifications for measurement uncertainty of common biochemical measurands according to Milan models. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2021;59(8):1362-1368. doi:10.1515/cclm-2021-0170
16. Ceriotti F, Fernandez-Calle P, Klee GG, et al. Criteria for assigning laboratory measurands to models for analytical performance specifications defined in the 1st EFLM Strategic Conference. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2017;55(2): 189-194. doi: 10.1515/cclm-2016-0091

Bölüm 8

LABORATUVAR TIBBİNDA KALİTE GÖSTERGELERİ: IFCC WG-LEPS MODELİ, KALİTE SPESİFİKASYONLARI VE SON KONSENSUS

Hümeysra ÖZTÜRK EMRE¹

1. GİRİŞ

Laboratuvar tıbbında kalite güvencesi, hasta güvenliğinin korunması ve klinik karar alma süreçlerinin desteklenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Klinik kararların yaklaşık %70'inin laboratuvar sonuçlarına dayandığı bilinmekte olup bu durum, toplam test sürecinin (Total Testing Process, TTP) tüm aşamalarında hata riskinin en aza indirilmesini zorunlu kılmaktadır (1).

Analitik faz kalitesi 1950'lerden itibaren İç Kalite Kontrol (İKK) ve Dış Kalite Değerlendirme Programları (DKDP) aracılığıyla sistematik biçimde izlenmektedir. Ancak Lundberg'in 1981'de tanımladığı "beyin-beyin döngüsü" (brain-to-brain loop) kavramı, kalite güvencesinin pre-analitik ve post-analitik fazlara da genişletilmesi gerektiğini ortaya koymuştur (2). Plebani ve Carraro'nun 1997 ve 2007 yıllarında yayımladığı çalışmalar, hataların büyük çoğunluğunun analitik faz dışında, özellikle pre-analitik fazda gerçekleştiğini kanıtlamıştır (3,4).

Bu doğrultuda Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC) bünyesindeki Laboratuvar Hataları ve Hasta Güvenliği Çalışma Grubu (WG-LEPS), 2008 yılında tıbbi laboratuvarlar için standart kalite göstergeleri geliştirme projesi başlatmıştır. Bu bölümde; IFCC WG-LEPS Kalite Göstergeleri Modeli (MQI), ilgili kalite spesifikasyonları, 2016 Padova Konsensus Konferansı ve temel değişiklikleri, Türk laboratuvarlarındaki uygulamalar ve modelin hasta başı teste (POCT) genişletilmesi kapsamlı biçimde ele alınmaktadır.

¹ Tıbbi Biyokimya Uzmanı, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya, hmyozemre@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0422-4549

- Farklı LBS platformlarıyla uyumlu, KG veri toplamayı kolaylaştıracak yazılımların doğrulanması.
- KG verilerinin risk yönetimi sürecinde kullanımına ilişkin standart prosedür geliştirilmesi.

11. SONUÇ

Kalite göstergeleri yalnızca hata tespitine yönelik reaktif araçlar değil; sürekli iyileştirme, hasta güvenliği kültürü ve uluslararası kıyaslama imkânı sunan proaktif kalite güvence bileşenleridir. 2008'den bu yana geliştirilen ve 2016 Padova Konsensus Konferansı'nda önemli ölçüde güncellenen IFCC WG-LEPS MQI modeli, standart gösterge tanımları, üç düzeyli persentil tabanlı kalite spesifikasyonları ve entegre sigma metodolojisi aracılığıyla küresel ölçekte laboratuvar kalitesinin izlenmesi için sağlam bir çerçeve sunmaktadır.

Erken persentil kriterlerine kıyasla güncel konsensus yaklaşımı; dinamik veri odaklı güncelleme mekanizması, kapsamlı kıyaslama altyapısı ve ISO 15189 akreditasyonu ile uyum bakımından belirgin üstünlükler taşımaktadır. Türk laboratuvarlarından elde edilen kanıtlar; Orhan ve ark.'nın ulusal anketi ve Ercan Karadağ ve ark.'nın kurumsal çalışması, Türk laboratuvarlarının WG-LEPS göstergeleriyle kısmen uyumlu olduğunu, ancak sağlık bilgi sistemi altyapısı ve personel eğitimi alanlarında önemli iyileştirme fırsatları bulunduğunu ortaya koymaktadır.

Shaw ve ark.'nın (2025) glikoz POCT'si için ortaya koyduğu model, kalite göstergesi anlayışının merkezi laboratuvar sınırlarının ötesine taşınması açısından MQI çerçevesinin önemli bir evrimi niteliğindedir. Laboratuvar tıbbının hem geleneksel hem de yeni test ortamlarında genişlemeye devam ettiği günümüzde WG-LEPS modeli, tüm test bağlamlarında tutarlı kalite standartlarının sürdürülmesi için metodolojik temeli sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hallworth MJ. The '70% claim': what is the evidence base? *Annals of Clinical Biochemistry*. 2011;48(6):487-488. doi:10.1258/acb.2011.011177
2. Lundberg GD. Acting on significant laboratory results. *JAMA*. 1981;245(17):1762-1763. doi:10.1001/jama.1981.03310420052024
3. Plebani M, Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clinical Chemistry*. 1997;43(8):1348-1351.
4. Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. *Clinical Chemistry*. 2007;53(7):1338-1342. doi:10.1373/clinchem.2007.088344
5. Sciacovelli L, Padoan A, Aita A, et al. Quality indicators in laboratory medicine: state-of-the-art, quality specifications and future strategies. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2023;61(4):688-695. doi:10.1515/cclm-2022-1143

6. IFCC WG-LEPS. Model of Quality Indicators – Key Processes. Revizyon 1. Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu; Ocak 2017.
7. Fraser CG. General strategies to set quality specifications for reliability performance characteristics. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1999;59(6):487-490. doi:10.1080/00365519950185272
8. Nevalainen D, Berte L, Kraft C, et al. Evaluating laboratory performance on quality indicators with the six sigma scale. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2000;124(4):516-519. doi:10.5858/2000-124-0516-ELPOQI
9. Plebani M, Astion ML, Barth JH, et al. Harmonization of quality indicators in laboratory medicine. A preliminary consensus. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2014;52(7):951-958. doi:10.1515/cclm-2014-0142
10. Ercan Karadag M, Ertekin A, Fenercioglu O, et al. Klinik laboratuvarıda kan numunelerindeki ret oranlarının değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2025;26(1):1-4. doi:10.18229/kocatepetip.1367222
11. Orhan B, Sonmez D, Cubukcu HC, et al. The use of preanalytical quality indicators: a Turkish preliminary survey study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020. doi:10.1515/cclm-2020-1426
12. Shaw JLV, Arnoldo S, Bouhtiany I, et al. Recommendations for the integration of standardized quality indicators for glucose point-of-care testing. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2025;63(10):1965-1973. doi:10.1515/cclm-2025-0448
13. Sciacovelli L, Lippi G, Sumarac Z, et al. Quality indicators in laboratory medicine: the status of the progress of IFCC working group Laboratory Errors and Patient Safety project. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2017;55(3):348-357. doi:10.1515/cclm-2016-0570
14. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, et al. Performance criteria and quality indicators for the pre-analytical phase. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2015;53(6):943-948. doi:10.1515/cclm-2014-1124
15. Sciacovelli L, Aita A, Padoan A, et al. Performance criteria and quality indicators for the post-analytical phase. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2016;54(8):1169-1176. doi:10.1515/cclm-2015-1098
16. International Organization for Standardization. ISO 15189:2012: Medical laboratories - Requirements for quality and competence. Geneva: ISO; 2012.
17. Sciacovelli L, Panteghini M, Lippi G, et al. Defining a roadmap for harmonizing quality indicators in laboratory medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2017;55(10):1478-1488. doi:10.1515/cclm-2017-0412

Bölüm 9

TRİMETİLAMİN-N-OKSİT'İN NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

Yasemin ATICI¹

GİRİŞ

Bağırsak mikrobiyotası, sinir sistemi, enterik sistem, bağışıklık sistemi ve hormonal yollar aracılığıyla beyinle çift yönlü iletişim kurmakta ve bu etkileşim “bağırsak-beyin eksen” olarak tanımlanmaktadır. Mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler, fonksiyonel ve metabolik bozukluklara yol açarak bağırsak disbiyozisine neden olur. Disbiyozis ise, çeşitli klinik ve deneysel çalışmalarda nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir etken olarak tanımlanmaktadır.

Trimetilamin N-oksit (TMAO), insan sağlığı üzerinde önemli etkileri olan bir metilamin ozmolitidir. Hem diyet yoluyla (örneğin kolin ve karnitin gibi besin bileşenlerinden) hem de endojen mekanizmalar aracılığıyla sentezlenebilir. Özellikle bağırsak mikrobiyotası, TMAO üretiminde kritik bir rol üstlenmekte ve plazma TMAO düzeylerini belirgin biçimde etkilemektedir. Plazma TMAO seviyelerinin yüksek olması; kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği, böbrek hastalıkları ve metabolik sendrom gibi çeşitli patolojilerin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle TMAO, farklı hastalıkların tanı ve prognozunda potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir.

Fizyolojik koşullarda TMAO, hücre içi bileşenleri ozmotik streten, hiperamonyemiden ve glutamat kaynaklı nörotoksisiteden koruyarak homeostazın sürdürülmesine katkı sağlar. Ayrıca endoplazmik retikulum stresini azaltır, pankreatik insülin sekresyonunu uyarak glukoz homeostazını destekler. Bununla birlikte, plazma ve beyin omurilik sıvısında TMAO düzeylerinin anormal şekilde yükselmesi, kardiyovasküler ve kronik böbrek hastalıkları ile birlikte çeşitli nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmektedir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, yasemin.atici@lokmanhekim.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-1833-7595

vurgulamaktadır. Yapılan çalışmalar, yüksek TMAO düzeylerinin endotel disfonksiyona, inflamasyona ve ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, TMAO düzeylerini düzenlemeye yönelik etkili stratejilerin geliştirilmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır. Değiştirilebilir bir risk faktörü olan TMAO düzeyleri, beslenme müdahaleleri ve bağırsak mikrobiyotası modülasyonu ile düzenlenebilir. TMAO düzeyleri ile hastalık sonuçları arasında nedensellik ilişkisi kurmak ve hedefli müdahalelerin etkinliğini değerlendirmek için geniş ölçekli çalışmalar ve klinik çalışmalar gereklidir. Ayrıca, probiyotikler, prebiyotikler, diyet değişiklikleri ve farmakolojik ajanlar dahil olmak üzere yeni tedavi yaklaşımlarının araştırılması, TMAO ile ilişkili riskleri azaltmak için umut verici stratejiler sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Rath S, Heidrich B, Pieper DH, Vital M. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. *Microbiome*. 2017;5(1):54.
2. Kaysen GA, Johansen KL, Chertow GM, Dalrymple LS, Kornak J, Grimes B, et al. Associations of Trimethylamine N-Oxide With Nutritional and Inflammatory Biomarkers and Cardiovascular Outcomes in Patients New to Dialysis. *J Ren Nutr*. 2015;25(4):351-6.
3. Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatista-Boyle B, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res*. 2015;116(3):448-55.
4. Wang Z, Bergeron N, Levison BS, Li XS, Chiu S, Jia X, et al. Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women. *Eur Heart J*. 2019;40(7):583-94.
5. Koeth RA, Levison BS, Culley MK, Buffa JA, Wang Z, Gregory JC, et al. γ -Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. *Cell Metab*. 2014;20(5):799-812.
6. Fennema D, Phillips IR, Shephard EA. Trimethylamine and Trimethylamine N-Oxide, a Flavin-Containing Monooxygenase 3 (FMO3)-Mediated Host-Microbiome Metabolic Axis Implicated in Health and Disease. *Drug Metab Dispos*. 2016;44(11):1839-50.
7. Ierardi E, Sorrentino C, Principi M, Giorgio F, Losurdo G, Di Leo A. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine: a novel insight in the cardiovascular risk scenario. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2015;4(4):289-92.
8. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575-84.
9. Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z, Shih DM, Meng Y, Gregory J, et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab*. 2013;17(1):49-60.
10. Li T, Chen Y, Gao C, Li X. Elevated Circulating Trimethylamine N-Oxide Levels Contribute to Endothelial Dysfunction in Aged Rats through Vascular Inflammation and Oxidative Stress. *Front Physiol*. 2017;8:350.
11. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57-63.
12. Dolphin CT, Janmohamed A, Smith RL, Shephard EA, Phillips IR. Missense mutation in flavin-containing mono-oxygenase 3 gene, FMO3, underlies fish-odour syndrome. *Nat Genet*. 1997;17(4):491-4.

13. Zhou Y, Zhang Y, Jin S, Lv J, Li M, Feng N. The gut microbiota derived metabolite trimethylamine N-oxide: Its important role in cancer and other diseases. *Biomed Pharmacother.* 2024;177:117031.
14. Bennett Brian J, Vallim Thomas Qde A, Wang Z, Shih Diana M, Meng Y, Gregory J, et al. Trimethylamine-N-Oxide, a Metabolite Associated with Atherosclerosis, Exhibits Complex Genetic and Dietary Regulation. *Cell Metab.* 2013;17(1):49-60.
15. Perez-Paramo YX, Chen G, Ashmore JH, Watson CJW, Nasrin S, Adams-Haduch J, et al. Nicotine-N'-Oxidation by Flavin Monooxygenase Enzymes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(2):311-20.
16. Ma S-R, Tong Q, Lin Y, Pan L-B, Fu J, Peng R, et al. Berberine treats atherosclerosis via a vitamin-like effect down-regulating Choline-TMA-TMAO production pathway in gut microbiota. *Sig Transduct Target Ther.* 2022;7(1):207.
17. Hartiala J, Bennett BJ, Tang WHW, Wang Z, Stewart AFR, Roberts R, et al. Comparative Genome-Wide Association Studies in Mice and Humans for Trimethylamine N-Oxide, a Proatherogenic Metabolite of Choline and L-Carnitine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(6):1307-13.
18. Uno Y, Makiguchi M, Ushirozako G, Tsukiyama-Kohara K, Shimizu M, Yamazaki H. Molecular and functional characterization of flavin-containing monooxygenases (FMO1-6) in tree shrews. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2024;277:109835.
19. Yeung CK, Adman ET, Rettie AE. Functional characterization of genetic variants of human FMO3 associated with trimethylaminuria. *Arch Biochem Biophys.* 2007;464(2):251-9.
20. Wang X, Chen L, Teng Y, Xie W, Huang L, Wu J, et al. Effect of three oral pathogens on the TMA-TMAO metabolic pathway. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1413787.
21. Zixin Y, Lulu C, Xiangchang Z, Qing F, Binjie Z, Chunyang L, et al. TMAO as a potential biomarker and therapeutic target for chronic kidney disease: A review. *Front Pharmacol.* 2022;13:929262.
22. Cháfer-Pericás C, Herráez-Hernández R, Campíns-Falcó P. Liquid chromatographic determination of trimethylamine in water. *J Chromatogr A.* 2004;1023(1):27-31.
23. Li F, Liu H-y, Xue C-h, Xin X-q, Xu J, Chang Y-g, et al. Simultaneous determination of dimethylamine, trimethylamine and trimethylamine-n-oxide in aquatic products extracts by ion chromatography with non-suppressed conductivity detection. *Journal of Chromatography A.* 2009;1216(31):5924-6.
24. Veeravalli S, Karu K, Phillips IR, Shephard EA. A highly sensitive liquid chromatography electrospray ionization mass spectrometry method for quantification of TMA, TMAO and creatinine in mouse urine. *Methods X.* 2017;4:310-9.
25. Chang YC, Chu YH, Wang CC, Wang CH, Tain YL, Yang HW. Rapid Detection of Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide for Chronic Kidney Disease Prevention. *Biosensors (Basel).* 2021;11(9).
26. Lakshmi GBVS, Yadav AK, Mehlatat N, Jalandra R, Solanki PR, Kumar A. Gut microbiota derived trimethylamine N-oxide (TMAO) detection through molecularly imprinted polymer based sensor. *Sci Rep.* 2021;11(1):1338.
27. Waffo AFT, Mitrova B, Tiedemann K, Iobbi-Nivol C, Leimkühler S, Wollenberger U. Electrochemical Trimethylamine N-Oxide Biosensor with Enzyme-Based Oxygen-Scavenging Membrane for Long-Term Operation under Ambient Air. *Biosensors.* 2021;11(4):98.
28. Yi Y, Liang A, Luo L, Zang Y, Zhao H, Luo A. A novel real-time TMAO detection method based on microbial electrochemical technology. *Bioelectrochemistry.* 2022;144:108038.
29. Nasralla M, Laurent H, Baker DL, Ries ME, Dougan L. A study of the interaction between TMAO and urea in water using NMR spectroscopy. *Phys Chem.* 2022;24(35):21216-22.
30. Lidbury I, Murrell JC, Chen Y. Trimethylamine N-oxide metabolism by abundant marine heterotrophic bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2014;111(7):2710-5.

31. Laurent H, Youngs TGA, Headen TF, Soper AK, Dougan L. The ability of trimethylamine N-oxide to resist pressure induced perturbations to water structure. *Commun Chem.* 2022;5(1):116.
32. Rani A, Jayaraj A, Jayaram B, Pannuru V. Trimethylamine-N-oxide switches from stabilizing nature: A mechanistic outlook through experimental techniques and molecular dynamics simulation. *Sci. Rep.* 2016;6(1):23656.
33. Wang Z, Tang WHW, O'Connell T, Garcia E, Jeyarajah EJ, Li XS, et al. Circulating trimethylamine N-oxide levels following fish or seafood consumption. *Eur. J. Nutr.* 2022;61(5):2357-64.
34. Ilyas A, Wijayasinghe YS, Khan I, El Samaloty NM, Adnan M, Dar TA, et al. Implications of trimethylamine N-oxide (TMAO) and Betaine in Human Health: Beyond Being Osmoprotective Compounds. *Front Mol Biosci.* 2022;9:964624.
35. Shanmugham M, Bellanger S, Leo CH. Gut-Derived Metabolite, Trimethylamine-N-oxide (TMAO) in Cardio-Metabolic Diseases: Detection, Mechanism, and Potential Therapeutics. *Pharmaceuticals.* 2023;16(4):504.
36. Zhu Y, Li Q, Jiang H. Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N-oxide. *Apmis.* 2020;128(5):353-66.
37. Qi J, You T, Li J, Pan T, Xiang L, Han Y, et al. Circulating trimethylamine N-oxide and the risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of 11 prospective cohort studies. *J Cell Mol Med.* 2018;22(1):185-94.
38. Vogt NM, Romano KA, Darst BF, Engelman CD, Johnson SC, Carlsson CM, et al. The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease. *Alzheimer's res. ther.* 2018;10(1):124.
39. Caradonna E, Nemni R, Bifone A, Gandolfo P, Costantino L, Giordano L, et al. The Brain-Gut Axis, an Important Player in Alzheimer and Parkinson Disease: A Narrative Review. *J. Clin. Med.* 2024;13(14):4130.
40. Mirji G, Worth A, Bhat SA, El Sayed M, Kannan T, Goldman AR, et al. The microbiome-derived metabolite TMAO drives immune activation and boosts responses to immune checkpoint blockade in pancreatic cancer. *Sci. Immunol.* 2022;7(75):eabn0704.
41. Xu R, Wang Q, Li L. A genome-wide systems analysis reveals strong link between colorectal cancer and trimethylamine N-oxide (TMAO), a gut microbial metabolite of dietary meat and fat. *BMC Genomics.* 2015;16(7):S4.
42. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 2019;14(1):32.
43. Tarawneh R, Holtzman DM. The clinical problem of symptomatic Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(5):a006148.
44. Arar S, Haque MA, Kaye A, Khan S, Bhatt N, Zhao Y, et al. Tau Oligomers in Alzheimer's Disease: Modulation Effect of Osmolytes on Amplified Brain-Derived Tau Oligomers. *ACS Chem Neurosci.* 2025;16(15):2829-43.
45. Vernetti L, Gough A, Baetz N, Blutt S, Broughman JR, Brown JA, et al. Functional Coupling of Human Microphysiology Systems: Intestine, Liver, Kidney Proximal Tubule, Blood-Brain Barrier and Skeletal Muscle. *Sci. Rep.* 2017;7(1):42296.
46. Del Rio D, Zimetti F, Caffarra P, Tassotti M, Bernini F, Brighenti F, et al. The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine-N-Oxide Is Present in Human Cerebrospinal Fluid. *Nutrients.* 2017;9(10):1053.
47. Hoyles L, Jiménez-Pranteda ML, Chilloux J, Brial F, Myridakis A, Aranas T, et al. Metabolic retroconversion of trimethylamine N-oxide and the gut microbiota. *Microbiome.* 2018;6(1):73.
48. Levine ZA, Larini L, LaPointe NE, Feinstein SC, Shea JE. Regulation and aggregation of intrinsically disordered peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(9):2758-63.
49. Xu R, Wang Q. Towards understanding brain-gut-microbiome connections in Alzheimer's disease. *BMC Syst. Biol.* 2016;10(3):63.

50. Caradonna E, Abate F, Schiano E, Paparella F, Ferrara F, Vanoli E, et al. Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) as a Rising-Star Metabolite: Implications for Human Health. *Metabolites*. 2025;15(4).
51. Jiao F, Zhou L, Wu Z. The microbiota-gut-brain axis: a potential target in the small-molecule compounds and gene therapeutic strategies for Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2025;46(2):561-78.
52. Saaoud F, Liu L, Xu K, Cueto R, Shao Y, Lu Y, et al. Aorta- and liver-generated TMAO enhances trained immunity for increased inflammation via ER stress/mitochondrial ROS/glycolysis pathways. *JCI Insight*. 2023;8(1).
53. Perner C, Krüger E. Endoplasmic Reticulum Stress and Its Role in Homeostasis and Immunity of Central and Peripheral Neurons. *Front Immunol*. 2022;13:859703.
54. Scaramozzino F, Peterson DW, Farmer P, Gerig JT, Graves DJ, Lew J. TMAO promotes fibrillization and microtubule assembly activity in the C-terminal repeat region of tau. *Biochemistry*. 2006;45(11):3684-91.
55. Wang W, Zhao F, Ma X, Perry G, Zhu X. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. *Mol. Neurodegener*. 2020;15(1):30.
56. Brunt VE, LaRocca TJ, Bazzoni AE, Sapinsley ZJ, Miyamoto-Ditmon J, Gioscia-Ryan RA, et al. The gut microbiome-derived metabolite trimethylamine N-oxide modulates neuroinflammation and cognitive function with aging. *Geroscience*. 2021;43(1):377-94.
57. Li D, Ke Y, Zhan R, Liu C, Zhao M, Zeng A, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes brain aging and cognitive impairment in mice. *Aging cell*. 2018;17(4):e12768.
58. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2020;27(1):27-42.
59. Zhao Z, Ning J, Bao XQ, Shang M, Ma J, Li G, et al. Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis. *Microbiome*. 2021;9(1):226.
60. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016;167(6):1469-80.e12.
61. Sun MF, Zhu YL, Zhou ZL, Jia XB, Xu YD, Yang Q, et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- α signaling pathway. *Brain Behav Immun*. 2018;70:48-60.
62. Hou YF, Shan C, Zhuang SY, Zhuang QQ, Ghosh A, Zhu KC, et al. Gut microbiota-derived propionate mediates the neuroprotective effect of osteocalcin in a mouse model of Parkinson's disease. *Microbiome*. 2021;9(1):34.
63. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingle R, Mitchell D, Beghi E, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10(5-6):310-23.
64. Lee A, Arachchige BJ, Reed S, Henderson R, Aylward J, McCombe PA. Plasma from some patients with amyotrophic lateral sclerosis exhibits elevated formaldehyde levels. *J Neurol Sci*. 2020;409:116589.
65. Swer NM, Venkidesh BS, Murali TS, Mumbekar KD. Gut microbiota-derived metabolites and their importance in neurological disorders. *Mol Biol Rep*. 2023;50(2):1663-75.
66. Chen L, Chen Y, Zhao M, Zheng L, Fan D. Changes in the concentrations of trimethylamine N-oxide (TMAO) and its precursors in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep*. 2020;10(1):15198.
67. Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):83-98.
68. Babu CS, Mahadevan M, Rao BS, Ranju V, Bipul R, Bhat A, et al. Management of Huntington's disease: Perspectives from the Siddha system of medicine. *Food for Huntington's Disease: Nova Science Publishers, Inc*. 2018. p. 159-80.

69. MacDonald ME, Ambrose CM, Duyao MP, Myers RH, Lin C, Srinidhi L, et al. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 1993;72(6):971-83.
70. Rubinsztein DC, Leggo J, Coles R, Almqvist E, Biancalana V, Cassiman JJ, et al. Phenotypic characterization of individuals with 30-40 CAG repeats in the Huntington disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36-39 repeats. *Am J Hum Genet*. 1996;59(1):16-22.
71. Wasser CI, Mercieca E-C, Kong G, Hannan AJ, McKeown SJ, Glikmann-Johnston Y, et al. Gut dysbiosis in Huntington's disease: associations among gut microbiota, cognitive performance and clinical outcomes. *Brain commun*. 2020;2(2):fcaa110.
72. Andrich JE, Wobben M, Klotz P, Goetze O, Saft C. Upper gastrointestinal findings in Huntington's disease: patients suffer but do not complain. *J Neural Transm (Vienna)*. 2009;116(12):1607-11.
73. van der Burg JM, Winqvist A, Aziz NA, Maat-Schieman ML, Roos RA, Bates GP, et al. Gastrointestinal dysfunction contributes to weight loss in Huntington's disease mice. *Neurobiol Dis*. 2011;44(1):1-8.
74. Beal MF, Matson WR, Swartz KJ, Gamache PH, Bird ED. Kynurenine pathway measurements in Huntington's disease striatum: evidence for reduced formation of kynurenic acid. *J Neurochem*. 1990;55(4):1327-39.
75. Verwaest KA, Vu TN, Laukens K, Clemens LE, Nguyen HP, Van Gasse B, et al. 1H NMR based metabolomics of CSF and blood serum: A metabolic profile for a transgenic rat model of Huntington disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis*. 2011;1812(11):1371-9.
76. Kong G, Cao K-AL, Judd LM, Li S, Renoir T, Hannan AJ. Microbiome profiling reveals gut dysbiosis in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol. Dis*. 2020;135:104268.
77. Borwankar T, Röthlein C, Zhang G, Tegen A, Dosche C, Ignatova Z. Natural osmolytes remodel the aggregation pathway of mutant huntingtin exon 1. *Biochemistry*. 2011;50(12):2048-60.
78. Mudimela S, Vishwanath NK, Pillai A, Morales R, Marrelli SP, Barichello T, et al. Clinical significance and potential role of trimethylamine N-oxide in neurological and neuropsychiatric disorders. *Drug Discov. Today*. 2022;27(11):103334.

Bölüm 10

MESANE KANSERİNDE YENİ BİYOBELİRTEÇLER

Nazife DOĞAN¹

1. EPİDEMİYOLOJİ

MK'leri ürotelyal kanserler (ÜK)'in %90-95'ini oluşturmaktadır. ÜK üriner sistemin üstünde (pyelokaliksiyel sistem ve üreter) ve/veya altında (mesane ve üretra) bulunmasına göre sınıflandırılmaktadır. Üst üriner sistem kanserleri ise tüm ÜK'lerin sadece %5-10'unu oluşturmaktadır (1). MK gelişmiş teknolojiler ile Dünyada en sık teşhis edilebilen 10. kanserdir.

Az gelişmiş ülkelerde ise MK'ne bağlı ölüm oranı yüksektir.

(1-2). Bu ülkelerde 5 yıllık sağkalım Kolombiya'da %34 iken Peru'da %77 olarak saptandı. MK'lerin yaklaşık %75'i mukoza (evre Ta, karsinoma in situ (CIS) veya submukoza (evre T1)) ile sınırlı bir evrede olduğundan kansere özgü mortalite riski de düşüktür. Beyaz ırkta Afrika-Amerikalılara göre çevresel karsinojenlere daha fazla maruz kalındığından MK insidansı daha yüksektir (1-3).

MK cinsiyete göre erkeklerde daha sık gözlenmektedir ve tüm hastaların yaklaşık dörtte üçü erkek olarak raporlanmıştır. Tümör kadınlarda ise daha ileri evrede gözleendiğinden hayatta kalma oranları erkeklerden daha düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde erkekler kadınlara göre daha fazla sigara içtiğinden ve toksinlere maruz kaldığından MK görülme riski daha yüksektir. Türkiye'de MK'nin görülme sıklığıyla ilgili güvenilir bir istatistiksel veri olmasa da insidansının ABD'den daha fazla olduğu düşünülmektedir. Adölesanlarda ve gençlerde noninvaziv iyi diferansiye mesane kanseri daha sık gözlenmektedir (2,4).

2. ETİYOLOJİ

MK'lerin etiyojisinde eksternal ve genetik faktörler rol almaktadır.

¹ Uzm. Dr., Başakşehir Cam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, drnazifedogan@gmail.com, ORCID iD: 0009-0008-6737-0416

biyobelirteçtir (59). MK'de miyofibroblastik kanser ilişkili fibroblastların [cancer-associated fibroblasts (CAF), myCAF] rolü araştırılmaktadır. Literatürde, bu hücrelerden salgılanan kemokinlere ilaveten CXC motif kemokin ligandı 12 (CXCL12) ve/veya CXC motif kemokin ligandı 14 (CXCL14) ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir (60).

Literatürde MK'de kullanılabilecek yeni biyobelirteçlerle ilgili çalışmalar devam etmektedir (43-60). MK'de devam eden bu çalışmalardan elde edilecek verilerin, sistoskopiye alternatif yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayabileceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-49. Medline:33538338 doi:10.3322/caac.21660
2. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol.* 2017;71:96-108. Medline:27370177 doi:10.1016/j.eururo.2016.06.010
3. Teoh JY, Huang J, Ko WY, et al. Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. *Eur Urol.* 2020;78:893-906. Medline:32972792 doi:10.1016/j.eururo.2020.09.006
4. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol.* 2018;74:784-95. Medline:30268659 doi:10.1016/j.eururo.2018.09.001
5. Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, et al. Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Jul;15(7):1348-54. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0021
6. Fernández MI, López JF, Vivaldi B, et al. Long-term impact of arsenic in drinking water on bladder cancer health care and mortality rates 20 years after end of exposure. *J Urol.* 2012;187:856-61. DOI: 10.1016/j.juro.2011.10.157
7. David P. Urothelial Tumors of the Bladder. In: Kavoussi RL, Partin WA, Novick CA. (Eds.). *Campbell-Walsh Urology* 10th Edition. United States of America:Elsevier; 2012. p.2309-34.
8. Beltran AL. Bladder cancer: clinical and pathological profile. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008;218:95-109. doi: 10.1080/03008880802325226
7. Wu X, Ros MM, Gu J, Kiemeny L, et al. Epidemiology and genetic susceptibility to bladder cancer. *BJU Int.* 2008;102(9 Pt B):1207-1215. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07961.x
8. Grotenhuis AJ, Vermeulen SH, Kiemeny LA et al.. Germline genetic markers for urinary bladder cancer risk, prognosis and treatment response. *Future Oncol.* 2010;6(9):1433-1460. doi: 10.2217/fon.10.109
9. Balbi JC, Larrinaga MT, De Stefani E, et al. Foods and risk of bladder cancer: a case-control study in Uruguay. *Eur J Cancer Prev.* 2001;10(5):453-8. doi: 10.1097/00008469-200110000-00009
10. Ioachim E, Charchanti A, Stavropoulos NE, et al.: Immunohistochemical expression of retinoblastoma gene product (Rb), p53 protein, MDM2, c-erbB-2, HLA-DR and proliferation indices in human urinary bladder carcinoma. *Histol Histopathol* 15: 721-727, 2000. doi: 10.14670/HH-15.721.
11. Abat D, Demirhan O, Inandikioğlu N, et al. Genetic alterations of chromosomes, p53 and p16 genes in low- and high-grade bladder cancer. *Oncol Lett.* 2014;8:25-32. doi: 10.3892/ol.2014.2108

12. Robertson AG, Kim J, Al-ahmadie H, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle invasive bladder cancer. *Cell*. 2017 Oct 19;171(3):540-556.e25. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.007
13. Garcia Closas M, Malats N, Silverman D, et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005;366(9486):649-59. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67137-1
14. Schultz IJ, Kiemeny LA, Witjes JA, et al. CDC91L1 (PIG-U) mRNA expression in urothelial cell carcinomas. *Int J Cancer*. 2005;116(2):282-4. doi: 10.1002/ijc.21040.
15. Halling K., Urothelial Carcinoma Ed: Leonard D. *Molecular Pathology in Clinical Practice*. Springer;2007;p:279-280.
16. Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008;218:79-84. doi: 10.1080/03008880802325309
17. Michaud DS, Platz EA, Giovannucci E. Gonorrhoea and male bladder cancer in a prospective study. *Br J Cancer*. 2007;96(1):169-71. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603510
18. Fernandez Gomez J, Solsona E, Unda M, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol*. 2008;53:992-1001. doi: 10.1016/j.eururo.2007.10.006.
19. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-63. doi: 10.3322/caac.21834.
20. Brierley, J TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edn. 2016. <https://www.uicc.org/8th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumors>-published.
21. Babjuk M, Burger M, Comperat EM, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol* 2019;76:639-657. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.016
22. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel[Formula present. European Urology. 2021 Apr 1;79(4):480-8. doi: 10.1016/j.eururo.2020.12.033
23. Alishahi S, Byrne D, Goodman CM. Haematuria investigation based on a standard protocol: emphasis on the diagnosis of urological malignancy. *JR Coll Surg* . Edinb 2002;47(1):422-7.
24. Mishriki SF, Grimsley SJ, Nabi G. Incidence of recurrent frank hematuria and urological cancers: prospective 6.9 years of followup. *J Urol*. 2009;182(4):1294-8. DOI: 10.1016/j.juro.2009.06.044
25. Fausto N, Vinay K, Abul K.A. Tissue Renewal and Repair. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Diseases* 7th Edition. China: Elsevier; 2005. p. 103-5.
26. Bozzini G, Marco Provenzano M, JRomero Otero J·et al. Role of Penile Doppler US in the Pre-operative Assessment of Penile Squamous Cell Carcinoma Patients: Results From a Large Prospective Multicenter European Study. *Urology*. 2016. 90: 131. doi: 10.1016/j.urology.2016.01.003.
27. Saito K, Kihara K. Role of C-reactive protein in urological cancers : A useful biomarker for predicting outcomes. *Int J Urol*. 2013;161-71. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03121.x.
28. Liedberg F, Gårdmark T, Oskar Hagberg O. *Eur Urol Oncol*. 2025 Feb;8(1):119-125. doi: 10.1016/j.euo.2024.07.008.
29. Yazici P, Demir U, Bozkurt E, et al. The role of red cell distribution width in the prognosis of patients with gastric cancer. *Cancer Biomark*. 2017;(18:19-25). doi: 10.3233/CBM-160668
30. Tan YG, Eu EWC, Huang HH, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts worse overall survival in patients with advanced/ metastatic urothelial bladder cancer. *Int J Urol*. 2018; 25(3): 232-8. doi: 10.1111/iju.13480
31. Baio R, Molisso G, Caruana C,et al. Synchronous bladder and prostate cancer specimens obtained from radical cystoprostatectomy: A single-center retrospective analysis. *.Exp Ther Med*. 2023 Mar 6;25(4):173. doi: 10.3892/etm.2023.11872.

32. Montironi R, Beltran AL. The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary. *Int J Surg Pathol* 2005;13(2):143-53. doi: 10.1177/106689690501300203.
33. Holmäng S, Andius P, Hedelin H, et al. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol.* 2001;165(4):1124-8.
34. Lin YS, Chiu FC, Lin JW et al. Association of albuminuria and cancer mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2950– 7. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0617>
35. Menéndez V, Fernández-Suárez A, Galán JA, Pérez M, et al. Diagnosis of bladder cancer by analysis of urinary fibronectin. *Urology* 2005;65(2):284-9. doi: 10.1016/j.urology.2004.09.028.
36. Dimashkieh H, Wolff DJ, Smith TM, et al. Evaluation of urovisyon and cytology for bladder cancer detection: a study of 1835 paired urine samples with clinical and histologic correlation. *Cancer Cytopathol.* 2013;121:591–7. doi: 10.1002/cncy.21327
37. Sánchez Carbayo M, Urrutia M, Silva JM, Romani R, De Buitrago JM, Navajo JA. Comparative study. Comparative predictive values of urinary cytology, urinary bladder cancer antigen, CY-FRA 21-1 and NMP22 for evaluating symptomatic patients at risk for bladder cancer *J Urol* 2001;165(5):1462-7.
38. Wang HF, Wang JS. Research progress in potential urinary markers for the early detection, diagnosis and follow-up of human bladder cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:1723-6. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.5.1723.
39. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology* 2003;61(1):109-18. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02136-2.
40. D. D'Andrea, F. Soria, S. Zehetmayer, et al. Diagnostic accuracy, clinical utility and influence on decision-making of a methylation urine biomarker test in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer *BJU Int*, 123 (2019), pp. 959-967. doi: 10.1111/bju.14673.
41. West CP, Ficalora RD. Clinician attitudes toward biostatistics. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:939-943. doi: 10.4065/82.8.939.
42. Ecke TH, Meisl CJ, Schlomm T, et al. Performance of Urinary Markers in Patients With Suspicious Cystoscopy During Follow-up of Recurrent Non-muscle Invasive Bladder Cancer: BTA Stat, NMP22 BladderChek, UBC Rapid Test, CancerCheck UBC Rapid VISUAL, and Uromonitor in Comparison to Cytology. *Klatte T.Urology.* 2025 Mar;197:119-125. doi: 10.1016/j.urology.2024.11.056.
43. Yang X, Huang H, Zeng Z, et al. Diagnostic value of bladder tumor fibronectin in patients with bladder tumor: a systematic review with meta-analysis. *Clin Biochem.* 2013;46:1377–82. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.05.064.
44. Mutlu N, Turkeri L, Emerk K. Analytical and clinical evaluation of a new urinary tumor marker: bladder tumor fibronectin in diagnosis and follow-up of bladder cancer. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41:1069–74. doi: 10.1515/CCLM.2003.165.
45. Shabani F, Farasat A, Mahdavi M, et al. Calprotectin (S100A8/S100A9): a key protein between inflammation and cancer. *Inflammation Res Off J Eur Histamine Res Soc Al* (2018) 67(10):801–12. doi: 10.1007/s00011-018-1173-4
46. Yasar O, Akcay T, Obek C, et al. Significance of S100A8, S100A9 and calprotectin levels in bladder cancer. *Scand J Clin Lab Invest* (2017) 77(6):437–41. doi: 10.1080/00365513.2017.1336567.
47. Lin J, Xu X, Li T, et al. OLFML2B Is a Robust Prognostic Biomarker in Bladder Cancer Through Genome-Wide Screening: A Study Based on Seven Cohorts. *Front Oncol.* 2021;11:650678. doi: 10.3389/fonc.2021.650678
48. Mahmoud AM, Frank I, Orme JJ, Lavoie RR, et al. Evaluation of PD-L1 and B7-H3 expression as a predictor of response to adjuvant chemotherapy in bladder cancer. *BMC Urol.* 2022;22(1):90. <https://doi.org/10.1186/s12894-022-01044-1>

49. Bejrananda T, Saetang J, Sangkhathat S. Molecular Subtyping in Muscle-Invasive Bladder Cancer on Predicting Survival and Response of Treatment. *Biomedicines*. 2022;11:69. doi: 10.3390/biomedicines11010069
50. Koukourikis P, Papaioannou M, Georgopoulos P, et al. A Study of DNA Methylation of Bladder Cancer Biomarkers in the Urine of Patients with Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *Biology (Basel)*. 2023;12:1126. doi: 10.3390/biology12081126.
51. Wang Y, Kong CZ, Zhang Z, et al. Role of CDH1 promoter polymorphism and DNA methylation in bladder carcinogenesis: a meta-analysis. *DNA Cell Biol*. 2014;33(4):205–16. <https://doi.org/10.1089/dna.2013.2100>. doi: 10.1089/dna.2013.2100.
52. Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* (2014) 515(7528):558–62. doi: 10.1038/nature13904
53. Yamada Y, Enokida H, Kojima S, et al. MiR-96 and miR-183 detection in urine serve as potential tumor markers of urothelial carcinoma: correlation with stage and grade, and comparison with urinary cytology. *Cancer Sci*. 2011;102:522–9. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01816.x.
54. Matuszczak M, Salagierski M. Diagnostic and Prognostic Potential of Biomarkers CYFRA 21.1, ERCC1, p53, FGFR3 and TATI in Bladder Cancers. *Int J Mol Sci*. 2020;21:3360. doi: 10.3390/ijms21093360.
55. Escudero-Lourdes C, Wu T, Camarillo JM, Gandolfi AJ. Interleukin-8 (IL-8) over-production and autocrine cell activation are key factors in monomethylarsonous acid [MMA(III)]-induced malignant transformation of urothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;258:10–8. doi: 10.1016/j.taap.2011.10.002
56. Rodrigues D¹, Jerónimo C, Henrique L, et al. Biomarkers in bladder cancer: A metabolomic approach using in vitro and ex vivo model systems. *Int J Cancer*. 2016 Jul 15;139(2):256–68. doi: 10.1002/ijc.30016.
57. Jin X, Yun SJ, Jeong P, et al. Diagnosis of bladder cancer and prediction of survival by urinary metabolomics. *Oncotarget*. 2014;5:1635–45. DOI: 10.18632/oncotarget.1744
58. Rosser CJ, Chang M, Dai Y, et al. Urinary protein biomarker panel for the detection of recurrent bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:1340–5. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0035
59. Porten SP, Wang EY, Vohra P, et al. Evaluation of URO17 to improve non-invasive detection of bladder cancer. *Urol Oncol*. 2024 Jun;42(6):176.e21–176.e28. doi: 10.1016/j.urolonc.2024.02.012.
60. Hongbo Gao, Stephen Q. R. Wong¹, et al. Caspase-1– dependent pyroptosis converts αSMA+ CAFs into collagen-IIIhigh iCAFs to fuel chemoresistant cancer stem cells. *Sci. Adv.* 11, eadt8697 (2025). doi: 10.1126/sciadv.adt8697

Bölüm 11

KANSER TEDAVİSİNDE TANŞİNON-IIA İLE EMT'NİN HEDEFLENMESİ

Açelya ERİKÇİ¹
Makbule Beyza ŞEN²

GİRİŞ

Fitokimyasallar tarih boyunca birçok hastalığın tedavisinde kullanılan ve birçok terapötik özelliğe sahip doğal ürünlerdir (1,2). Polifenoller, saponinler, alkaloidler, terpenler ve karotenoidler başta olmak üzere birçok fitokimyasal türü bulunmaktadır (3,4). Fitokimyasalların antioksidan, antienflamatuvar, antifungal ve antikanser potansiyelleri çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Örneğin bir polifenol olan kurkuminin LPS ile indüklenmiş endotoksemik farelerde oksidatif stresi azalttığı, enflamasyonu ve apoptozu iyileştirdiği gözlenmiştir (5). Başka bir çalışmada ise bir karotenoid olan likopenin insan meme karsinomu hücre hattı (MCF-7) hücrelerinin çoğalmasını engellediği bildirilmiştir (6). Alkaloid sınıfına dahil olan berberinin ise yapılan çalışmalar ile insülininden bağımsız olarak glikoz metabolizmasını iyileştirdiği (7) ve böbrek hasarına karşı nefroprotektif etkiye sahip olduğu (8) ve daha pek çok etkiye sahip olduğu raporlanmıştır. *Candida albicans* ile enfekte edilmiş fare modeli ile yapılan bir çalışmanın sonucunda terpenlerin bir üyesi ve bir monoterpen olan limonenin, *Candida* cinsi mayalara bağlı gelişen enfeksiyon sürecine karşı koruyucu etki gösterebileceği ortaya konmuştur (9). Dolayısıyla fitokimyasallar terapötik etkileri, sentetik ilaçlara oranla yan etkilerinin az olması ve doğal kaynaklardan köken alması gibi avantajlarından dolayı ilaç keşfi çalışmalarında önemli bir noktadadır (10). Yeni teknolojiler sayesinde doğal ürünlerin hedeflerinin belirlenmesi, ilaç keşfi süreçlerini hızlandırmaktadır (2).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Lokman Hekim Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AD, acelya.erikci@lokmanhekim.edu.tr ORCID iD: 0000-0001-9149-9510

² Arş. Gör. Lokman Hekim Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AD, beyza.alp@lokmanhekim.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-4015-5595

dozları ve yan etkilerin belirlenebilmesi için yapılacak araştırmalar, bileşiğin gelecekteki klinik uygulamalarının doğruluğu açısından önem taşımaktadır.

Tan-IIA'nın, günümüzün en önemli küresel sağlık sorunlarından biri olan kanserin tedavisindeki potansiyel rolleri üzerine yürütülen araştırmalar hız kesmeden devam etmektedir. Daha önce yapılan araştırmalar Tan-IIA'nın birçok kanser türünde, birçok hücresel sürece ve sinyal yolağına etki ederek kanser tedavisinde kullanılmaya aday bir ajan olabileceğini öngörmektedir. Kanser tedavisindeki etkilerine ek olarak tedavi sürecinde gelişen ilaç direnci gelişimi gibi faktörlere etki etmesi de mevcut tedavi yöntemlerine eklenebilecek bir fitokimyasal olabileceğini gösterir.

Doğal bir bileşik olan Tan-IIA'nın EMT sürecine olan etkilerinin daha ayrıntılı olarak incelenmesi, bu çok hedefli fitokimyasal ile kanser progresyonunun, metastazının, invazyonunun ve ilaç direncinin hedeflendiği yeni kombinasyon tedavilerinin kullanılabileceğinin kanıtlanmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Dias, D.A., Urban, S., & Roessner, U.A. (2012). Historical Overview of Natural Products in Drug Discovery. *Metabolites*, 16;2(2):303–36. <https://doi.org/10.3390/metabo2020303>.
2. Chihomvu, P., Ganesan, A., & Gibbons, S. (2024). Phytochemicals in Drug Discovery—A Confluence of Tradition and Innovation. *International Journal of Molecular Sciences*, 13;25(16):8792. <https://doi.org/10.3390/ijms25168792>.
3. Kumar, A., P, N., & Kumar, M. (2023). Major Phytochemicals: Recent Advances in Health Benefits and Extraction Method. *Molecules*, 16;28(2):887. <https://doi.org/10.3390/molecules28020887>.
4. Campos-Vega, R., Oomah, BD. (2013). Chemistry and classification of phytochemicals. *Handbook of plant food phytochemicals*. Tiwari, B.K., Brunton, N.P., & Brennan, C.s. (Eds.) (pp.5–48). <https://doi.org/10.1002/9781118464717.ch2>.
5. Zhong, W., Qian, K., & Xiong, J. (2016). Curcumin alleviates lipopolysaccharide induced sepsis and liver failure by suppression of oxidative stress-related inflammation via PI3K/AKT and NF- κ B related signaling. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 83:302–13. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.06.036>.
6. Peng, S.J., Li, J., & Zhou, Y. (2017). In vitro effects and mechanisms of lycopene in MCF-7 human breast cancer cells. *Genetics and Molecular Research*, 16(2). <https://doi.org/10.4238/gmr16029434>.
7. Xia, X., Yan, J., & Shen, Y. (2011). Berberine Improves Glucose Metabolism in Diabetic Rats by Inhibition of Hepatic Gluconeogenesis. *PLoS One*, 6(2):e16556. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016556>.
8. Domitrović, R., Cvijanović, O., & Pernjak-Pugel, E. (2013). Berberine exerts nephroprotective effect against cisplatin-induced kidney damage through inhibition of oxidative/nitrosative stress, inflammation, autophagy and apoptosis. *Food and Chemical Toxicology*, 62:397–406. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.09.003>.
9. Muñoz, J.E., Rossi, D.C.P., & Jabes, D.L. (2020). In Vitro and In Vivo Inhibitory Activity of Limonene against Different Isolates of *Candida* spp. *Journal of Fungi*, 22;6(3):183. <https://doi.org/10.3390/jof6030183>.

10. Paul, J.K., Azmal, M., & Haque, A.S.N.B. (2024). Phytochemical-mediated modulation of signaling pathways: A promising avenue for drug discovery. *Advances in Redox Research*, 13:100113. <https://doi.org/10.1016/j.arres.2024.100113>.
11. WHO (2025). *Cancer*. (8 Ekim 2025 tarihinde https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 adresinden ulaşılmıştır).
12. IARC (2025). *Cancer Tomorrow*. (8 Ekim 2025 tarihinde <https://gco.iarc.who.int/tomorrow/en/dataviz/isotype> adresinden ulaşılmıştır).
13. IARC (2025). *Absolute numbers, Incidence, Both sexes, in 2022*. (8 Ekim 2025 tarihinde https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0 adresinden ulaşılmıştır).
14. IARC (2025). *Absolute numbers, Mortality, Both sexes, in 2022*. (8 Ekim 2025 tarihinde https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&types=1 adresinden ulaşılmıştır).
15. Syed, V. (2016). TGF- β Signaling in Cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, 117(6):1279–87. <https://doi.org/10.1002/jcb.25496>.
16. Ghosh, C., & Hu, J. (2024). Importance of targeting various cell signaling pathways in solid cancers. *International review of cell and molecular biology*, 385,101–155. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2024.02.002>.
17. Das, V., Bhattacharya, S., & Chikkaputtaiah, C. (2019). The basics of epithelial–mesenchymal transition (EMT): A study from a structure, dynamics, and functional perspective. *Journal of Cell Physiology*, 234(9):14535–55. <https://doi.org/10.1002/jcp.28160>.
18. Kim, D.H., Xing, T., & Yang, Z. (2017). Epithelial Mesenchymal Transition in Embryonic Development, Tissue Repair and Cancer: A Comprehensive Overview. *Journal of clinical medicine*, 7(1):1. <https://doi.org/10.3390/jcm7010001>.
19. Acloque, H., Adams, M.S., & Fishwick, K. (2009). Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *Journal of Clinical Investigation*, 119(6):1438–49. <https://doi.org/10.1172/JCI38019>.
20. Thiery, J.P., Acloque, H., & Huang, R.Y.J. (2009). Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease. *Cell*, 139(5):871–90. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.007>.
21. Pastushenko, I., & Blanpain, C. (2019). EMT Transition States during Tumor Progression and Metastasis. *Trends in Cell Biology*, 29(3):212–26. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.12.001>.
22. Craene, B., & Berx, G. (2013). Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression. *Nature Reviews, Cancer*, 13(2):97–110. <https://doi.org/10.1038/nrc3447>.
23. Buyuk, B., Jin, S., & Ye, K. (2021). Epithelial-to-Mesenchymal Transition Signaling Pathways Responsible for Breast Cancer Metastasis. *Cellular and Molecular Bioengineering*, 15(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s12195-021-00694-9>.
24. Wang, H., Guo, S., & Kim, S.J. (2021). Cisplatin prevents breast cancer metastasis through blocking early EMT and retards cancer growth together with paclitaxel. *Theranostics*, 11(5):2442–59. <https://doi.org/10.7150/thno.46460>.
25. Liao, Y., Gui, Y., & Li, Q. (2023). The signaling pathways and targets of natural products from traditional Chinese medicine treating gastric cancer provide new candidate therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta. Reviews on Cancer*, 1878(6):188998. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.188998>.
26. Ma, Y., Yuan, L., & Wu, B. (2012). Genome-wide identification and characterization of novel genes involved in terpenoid biosynthesis in *Salvia miltiorrhiza*. *Journal of Experimental Botany*, 63(7):2809–23. <https://doi.org/10.1093/jxb/err466>.
27. Du, G., Song, J., & Du, L. (2020). Chemical and pharmacological research on the polyphenol acids isolated from Danshen: A review of salvianolic acids. Du, G. (Ed.), *Advances in Pharmacology*, p. 1–41. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.12.004>.

28. Zhou, L., Zuo, Z., & Chow, M.S.S. (2005). Danshen: An Overview of Its Chemistry, Pharmacology, Pharmacokinetics, and Clinical Use. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 45(12):1345–59. <https://doi.org/10.1177/0091270005282630>.
29. Shao, S., Lv, B., & Wang, M. (2025). Biosynthesis and regulatory mechanism of tanshinones and phenolic acids in *Salvia miltiorrhiza*. *The Plant Journal*, 123(2). <https://doi.org/10.1111/tpj.70358>.
30. Yuen, C.W., Murugaiyah, V., & Najimudin, N. (2021). Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) water extract shows potential neuroprotective effects in *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Ethnopharmacology*, 266:113418. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113418>.
31. Jiang, X li., Li, J kui., & Zhu, P li. (2025). Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) extract suppresses the growth of melanoma cells and induces autophagy by inhibiting the STAT3 pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 351:120086. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120086>.
32. PubChem (2025). *Tanshinone IIA*. (23 Ekim 2025 tarihinde <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tanshinone-IIA#section=2D-Structure> adresinden ulaşılmıştır).
33. Wu, T.W., Zeng, L.H., & Fung, K.P. (1993). Effect of sodium tanshinone IIA sulfonate in the rabbit myocardium and on human cardiomyocytes and vascular endothelial cells. *Biochemical Pharmacology*, 46(12):2327–32. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(93\)90624-6](https://doi.org/10.1016/0006-2952(93)90624-6).
34. Niu, X.L., Ichimori, K., & Yang, X. (2000). Tanshinone II-A inhibits low density lipoprotein oxidation *in vitro*. *Free Radical Research*, 33(3):305–12. <https://doi.org/10.1080/10715760000301471>.
35. Chiu, S.C., Huang, S.Y., & Chen, S.P. (2013). Tanshinone IIA inhibits human prostate cancer cells growth by induction of endoplasmic reticulum stress *in vitro* and *in vivo*. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 16(4):315–22. <https://doi.org/10.1038/pcan.2013.38>.
36. Xu, Z., Chen, L., & Xiao, Z. (2018). Potentiation of the anticancer effect of doxorubicin drug-resistant gastric cancer cells by tanshinone IIA. *Phytomedicine*, 51:58–67. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.05.012>.
37. Jiang, Y., Bi, Y., & Zhou, L. (2024). Tanshinone IIA inhibits proliferation and migration by downregulation of the PI3K/Akt pathway in small cell lung cancer cells. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 24(1):68. <https://doi.org/10.1186/s12906-024-04363-y>.
38. Ding, B., Lin, C., & Liu, Q. (2020). Tanshinone IIA attenuates neuroinflammation via inhibiting RAGE/NF-κB signaling pathway *in vivo* and *in vitro*. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1):302. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01981-4>.
39. Xie, J., Liu, JH., & Liu, H. (2016). Tanshinone IIA combined with adriamycin inhibited malignant biological behaviors of NSCLC A549 cell line in a synergistic way. *BMC Cancer*, 16(1):899. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2921-x>.
40. Di Cesare Mannelli, L., Piccolo, M., & Maione, F. (2018). Tanshinones from *Salvia miltiorrhiza* Bunge revert chemotherapy-induced neuropathic pain and reduce glioblastoma cells malignancy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 105:1042–9. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.047>.
41. Wang, J.F., Feng, J.G., & Han, J. (2014). The Molecular Mechanisms of Tanshinone IIA on the Apoptosis and Arrest of Human Esophageal Carcinoma Cells. *BioMed Research International*, 2014:1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/582730>.
42. Liu, J., Zhang, C., & Liu, S. (2023). Tanshinone IIA promotes apoptosis by downregulating BCL2 and upregulating TP53 in triple-negative breast cancer. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 396(2):365–74. <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02316-1>.
43. Yuxian, X., Feng, T., & Ren, L. (2009). Tanshinone II-A Inhibits Invasion and Metastasis of Human Hepatocellular Carcinoma Cells *in Vitro* and *in Vivo*. *Tumori*, 95(6):789–95. <https://doi.org/10.1177/030089160909500623>.
44. Lee, H.P., Liu, Y.C., & Chen, P.C. (2017). Tanshinone IIA inhibits angiogenesis in human endothelial progenitor cells *in vitro* and *in vivo*. *Oncotarget*, 8(65):109217–27. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22649>.

45. Song, Q., Yang, L., & Han, Z. (2020). Tanshinone IIA Inhibits Epithelial-to-Mesenchymal Transition Through Hindering β -Arrestin1 Mediated β -Catenin Signaling Pathway in Colorectal Cancer. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 586616. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.586616>.
46. Huang, S.Y., Chang, S.F., & Liao, K.F. Tanshinone IIA Inhibits Epithelial-Mesenchymal Transition in Bladder Cancer Cells via Modulation of STAT3-CCL2 Signaling. *International journal of molecular sciences*, 18(8):1616. <https://doi.org/10.3390/ijms18081616>.
47. Zhang, L., Lin, W., & Chen, X. (2019). Tanshinone IIA reverses EGF and TGF β 1 mediated epithelial-mesenchymal transition in HepG2 cells via the PI3K/Akt/ERK signaling pathway. *Oncology Letters*, 18(6):6554-6562. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11032>.
48. Fu, P., Du, F., & Chen, W. (2014). Tanshinone IIA blocks epithelial-mesenchymal transition through HIF-1 α downregulation, reversing hypoxia-induced chemotherapy resistance in breast cancer cell lines. *Oncology Reports*, 31(6):2561–8. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3140>.
49. Qin, J., Shi, H., & Xu, Y. (2018). Tanshinone IIA inhibits cervix carcinoma stem cells migration and invasion via inhibiting YAP transcriptional activity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 105:758–65. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.028>.
50. Wang, T., Wang, C., & Wu, Q. (2017). Evaluation of Tanshinone IIA Developmental Toxicity in Zebrafish Embryos. *Molecules*, 22(4):660. <https://doi.org/10.3390/molecules22040660>.
51. Hu, W., Si, Y., & Wen, X. (2025). Pharmacological Effects and Mechanisms of Tanshinone IIA in Bone Injury Repair. *Pharmaceuticals*, 18(9):1338. <https://doi.org/10.3390/ph18091338>.

Bölüm 12

ONKOLOJİDE İLAÇ YENİDEN KONUMLANDIRMA: BİYOKİMYASAL TEMELLER, HESAPLAMALI YAKLAŞIMLAR VE KLİNİK UYGULAMALAR

Akile TUNCAL¹

1. GİRİŞ

Yeni bir ilacın laboratuvar aşamasından hastaya ulaşmasına kadar geçen yol, çoğu araştırmacının düşündüğünden çok daha meşakkatli ve karmaşık bir süreçtir. Klasik bir geliştirme döngüsü; hedef belirleme, farmasötik optimizasyon, toksisite testleri ve uzun yıllara yayılan klinik faz basamaklarını içerir (1,2). Bu süreç sıklıkla 10 yılı aşabilmekte ve yüksek düzeyde ekonomik yük gerektirmektedir (2). Ancak klinik geliştirme sürecine giren adayların önemli bir kısmı, özellikle etkinlik veya güvenlik sorunları nedeniyle başarısız olmaktadır (3). Bu nedenle bilim dünyasında son yıllarda farklı bir bakış açısı gelişmiştir: **var olan ilacı yeniden konumlandırmak**.

İlaç yeniden konumlandırma (drug repurposing), geliştirilmiş veya klinik kullanım onayı almış bir farmasötik molekülün, ilk onaylandığı hastalık dışında başka bir endikasyon için yeniden değerlendirilmesine dayanan bir yaklaşımdır (4). Bu stratejinin temel avantajı, söz konusu bileşiğin insanlar üzerinde daha önce denenmiş olması nedeniyle toksisite, farmakokinetik profil, doz aralıkları ve yan etki spektrumu gibi kritik bilgilerin zaten biliniyor olmasıdır (4-6). Böylece yeni ilaç geliştirmede en maliyetli adımların bir kısmı görece daha hızlı aşılabilir hale gelir (1,4).

Bu yaklaşım, özellikle onkoloji alanında artan bilimsel ilgi ve klinik uygulama potansiyeli nedeniyle önemli bir araştırma odağı hâline gelmiştir. Malign hücreler; proliferasyon sinyallerinin sürekli aktivasyonu, apoptozdan kaçış, metabolik yeniden programlanma ve bağışıklık yanıtının baskılanması gibi çok katmanlı biyolojik özellikler sergiler (7,8). Bu nedenle tek hedefe yönelik geliştirilen

¹ Yrd. Doç. Dr., Kıbrıs Sağlık ve Toplum Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, akile.tuncal@kstu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-7442-1874

arası yaklaşımların yaygınlaşmasıyla birlikte, ilaç yeniden konumlandırma stratejilerinin klinik uygulamadaki etkinliği daha da artacaktır (58,67,80).

KAYNAKÇA

1. Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2004;3(8):673–683. doi:10.1038/nrd1468
2. Wouters OJ, McKee M, Luyten J. Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009–2018. *JAMA*. 2020;323(9):844–853. doi:10.1001/jama.2020.1166
3. Sun D, Gao W, Hu H, et al. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2022;12(7):3049–3062. doi:10.1016/j.apsb.2022.02.002
4. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2019;18(1):41–58. doi:10.1038/nrd.2018.168
5. Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature*. 2016;534(7607):314–316. doi:10.1038/534314a
6. Jourdan JP, Bureau R, Rochais C, et al. Drug repositioning: a brief overview. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2020;72(9):1145–1151. doi:10.1111/jphp.13273
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
8. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discovery*. 2022;12(1):31–46. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1059
9. Lim ZF, Ma PC. Emerging insights of tumor heterogeneity and drug resistance mechanisms in lung cancer targeted therapy. *Journal of Hematology & Oncology*. 2019;12(1):134. doi:10.1186/s13045-019-0818-2
10. Lord SR, Harris AL. Is it still worth pursuing the repurposing of metformin as a cancer therapeutic? *British Journal of Cancer*. 2023;128(6):958–966. doi:10.1038/s41416-023-02204-2
11. Fontaine E. Metformin-induced mitochondrial complex I inhibition: facts, uncertainties, and consequences. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:753. doi:10.3389/fendo.2018.00753
12. Lamy S, Lachambre MP, Lord-Dufour S, et al. Propranolol suppresses angiogenesis in vitro: inhibition of proliferation, migration, and differentiation of endothelial cells. *Vascular Pharmacology*. 2010;53(5–6):200–208. doi:10.1016/j.vph.2010.08.002
13. Chen D, Cui QC, Yang H, et al. Disulfiram, a clinically used anti-alcoholism drug and copper-binding agent, induces apoptotic cell death in breast cancer cultures and xenografts via inhibition of the proteasome activity. *Cancer Research*. 2006;66(21):10425–10433. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-2126
14. Kang X, Jadhav S, Annaji M, et al. Advancing cancer therapy with copper/disulfiram nanomedicines and drug delivery systems. *Pharmaceutics*. 2023;15(6):1567. doi:10.3390/pharmaceutics15061567
15. Juarez D, Fruman DA. Targeting the mevalonate pathway in cancer. *Trends in Cancer*. 2021;7(6):525–540. doi:10.1016/j.trecan.2020.11.008
16. Tripathi S, Gupta E, Galande S. Statins as anti-tumor agents: a paradigm for repurposed drugs. *Cancer Reports*. 2024;7(5):e2078. doi:10.1002/cnr2.2078
17. DepMap Consortium. *DepMap: The Cancer Dependency Map Project*. Available from: <https://depmap.org> (Accessed 15 February 2026).
18. Subramanian A, Narayan R, Corsello SM, et al. A next generation connectivity map: L1000 platform and the first 1,000,000 profiles. *Cell*. 2017;171(6):1437–1452.e17. doi:10.1016/j.cell.2017.10.049
19. Lamb J, Crawford ED, Peck D, et al. The connectivity map: using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease. *Science*. 2006;313(5795):1929–1935. doi:10.1126/science.1132939

20. Napolitano F, Carrella D, Mandriani B, et al. gene2drug: computational tool for drug repositioning. *Bioinformatics*. 2018;34(9):1498–1505. doi:10.1093/bioinformatics/btx8
21. Parisi D, Adasme MF, Sveshnikova A, et al. Drug repositioning or target repositioning: a structural perspective of drug-target-indication relationship for available repurposed drugs. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2020;18:1043–1055. doi:10.1016/j.csbj.2020.04.004
22. Vanhaelen Q, Mamoshina P, Aliper AM, et al. Design of efficient computational workflows for in silico drug repurposing. *Drug Discovery Today*. 2017;22(2):210–222. doi:10.1016/j.drudis.2016.09.019
23. Ferreira LG, Andricopulo AD. Drug repositioning approaches to parasitic diseases: a medicinal chemistry perspective. *Drug Discovery Today*. 2016;21(10):1699–1710. doi:10.1016/j.drudis.2016.06.021
24. Ekins S, Puhl AC, Zorn KM, et al. Exploiting machine learning for end-to-end drug discovery and development. *Nature Materials*. 2019;18(5):435–441. doi:10.1038/s41563-019-0338-z
25. Xia Y, Sun M, Huang H, et al. Drug repurposing for cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9(1):92. doi:10.1038/s41392-024-01808-1
26. Zhang Z, Ji J, Liu H. Drug repurposing in oncology: current evidence and future direction. *Current Medicinal Chemistry*. 2021;28(11):2175–2194. doi:10.2174/0929867327999200820124111
27. Cha Y, Erez T, Reynolds IJ, et al. Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies. *British Journal of Pharmacology*. 2018;175(2):168–180. doi:10.1111/bph.13798
28. Sleire L, Forde HE, Netland IA, et al. Drug repurposing in cancer. *Pharmacological Research*. 2017;124:74–91. doi:10.1016/j.phrs.2017.07.013
29. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Research*. 2018;46(D1):D1074–D1082. doi:10.1093/nar/gkx1037
30. Hodos RA, Kidd BA, Shameer K, et al. In silico methods for drug repurposing and pharmacology. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2016;8(3):186–210. doi:10.1002/wsbm.1337
31. Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metabolism*. 2016;23(1):27–47. doi:10.1016/j.cmet.2015.12.006
32. Liberti MV, Locasale JW. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells? *Trends in Biochemical Sciences*. 2016;41(3):211–218. doi:10.1016/j.tibs.2015.12.001
33. Manning BD, Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell*. 2017;169(3):381–405. doi:10.1016/j.cell.2017.04.001
34. Porta C, Paglino C, Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling in cancer. *Frontiers in Oncology*. 2014;4:64. doi:10.3389/fonc.2014.00064
35. Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2012;13(4):251–262. doi:10.1038/nrm3311
36. Vasan N, Baselga J, Hyman DM. Drug resistance in cancer. *Nature*. 2019;575(7782):299–309. doi:10.1038/s41586-019-1730-1
37. Kalender A, Selvaraj A, Kim SY, et al. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a Rag GTPase-dependent manner. *Cell Metabolism*. 2010;11(5):390–401. doi:10.1016/j.cmet.2010.03.014
38. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science*. 2012;122(6):253–270. doi:10.1042/CS20110386
39. Clendening JW, Penn LZ. Targeting tumor cell metabolism with statins. *Oncogene*. 2012;31(48):4967–4978. doi:10.1038/onc.2012.6
40. Thurnher M, Gruenbacher G, Nussbaumer O. Regulation of mevalonate metabolism in cancer and immune cells. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013;1831(6):1009–1015. doi:10.1016/j.bba-lip.2013.03.003

41. Skrott Z, Mistrik M, Andersen KK, et al. Alcohol-abuse drug disulfiram targets cancer via p97 segregase adaptor NPL4. *Nature*. 2017;552(7684):194–199. doi:10.1038/nature25016
42. Cole SW, Sood AK. Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(5):1201–1206. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0641
43. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology*. 2007;35(4):495–516. doi:10.1080/01926230701320337
44. Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature*. 2001;411(6835):342–348. doi:10.1038/35077213
45. White E. The role for autophagy in cancer. *Journal of Clinical Investigation*. 2015;125(1):42–46. doi:10.1172/JCI73941
46. Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(2):93–115. doi:10.1038/nrc.2016.138
47. Hinshaw DC, Shevde LA. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression. *Cancer Research*. 2019;79(18):4557–4566. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-3962
48. Arneth B. Tumor microenvironment. *Medicina*. 2019;56(1):15. doi:10.3390/medicina56010015
49. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity*. 2019;51(1):27–41. doi:10.1016/j.immuni.2019.06.025
50. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9754):1741–1750. doi:10.1016/S0140-6736(10)61543-7
51. Chae YK, Arya A, Malecek MK, et al. Repurposing metformin for cancer treatment: current clinical studies. *Oncotarget*. 2016;7(26):40767–40780. doi:10.18632/oncotarget.8194
52. Embaby A, Heinhuis KM, IJzerman NS, et al. Propranolol monotherapy in angiosarcoma – a window-of-opportunity study (PropAngio). *European Journal of Cancer*. 2024;202:113974. doi:10.1016/j.ejca.2024.113974
53. Pasquier E, Ciccolini J, Carre M, et al. Propranolol potentiates the anti-angiogenic effects and anti-tumor efficacy of chemotherapy agents: implication in breast cancer treatment. *Oncotarget*. 2011;2(10):797–809. doi:10.18632/oncotarget.343
54. Kelley KC, Grossman KF, Brittain-Blankenship M, et al. A phase 1 dose-escalation study of disulfiram and copper gluconate in patients with advanced solid tumors involving the liver using S-glutathionylation as a biomarker. *BMC Cancer*. 2021;21(1):510. doi:10.1186/s12885-021-08242-4
55. Zhong S, Zhang X, Chen L, et al. Statin use and mortality in cancer patients: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Treatment Reviews*. 2015;41(6):554–567. doi:10.1016/j.ctrv.2015.04.005
56. Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM. Statin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 6 randomized clinical trials and 13 observational studies. *International Journal of Cancer*. 2008;123(4):899–904. doi:10.1002/ijc.23550
57. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9759):31–41. doi:10.1016/S0140-6736(10)62110-1
58. Vamathevan J, Clark D, Czodrowski P, et al. Applications of machine learning in drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2019;18(6):463–477. doi:10.1038/s41573-019-0024-5
59. Cancer Genome Atlas Research Network, Weinstein JN, Collisson EA, et al. The Cancer Genome Atlas pan-cancer analysis project. *Nature Genetics*. 2013;45(10):1113–1120. doi:10.1038/ng.2764
60. Tsherniak A, Vazquez F, Montgomery PG, Weir BA, Kryukov G, Cowley GS, et al. Defining a Cancer Dependency Map. *Cell*. 2017;170(3):564–576.e16. doi:10.1016/j.cell.2017.06.010
61. Ghandi M, Huang FW, Jané-Valbuena J, et al. Next-generation characterization of the Cancer Cell Line Encyclopedia. *Nature*. 2019;569(7757):503–508. doi:10.1038/s41586-019-1186-3

62. Garnett MJ, Edelman EJ, Heidorn SJ, et al. Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. *Nature*. 2012;483(7391):570–575. doi:10.1038/nature11005
63. Iorio F, Knijnenburg TA, Vis DJ, et al. A landscape of pharmacogenomic interactions in cancer. *Cell*. 2016;166(3):740–754. doi:10.1016/j.cell.2016.06.017
64. Barretina J, Caponigro G, Stransky N, et al. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. *Nature*. 2012;483(7391):603–607. doi:10.1038/nature11003
65. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, et al. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2004;3(11):935–949. doi:10.1038/nrd1549
66. Ekins S, Mestres J, Testa B. In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. *British Journal of Pharmacology*. 2007;152(1):9–20. doi:10.1038/sj.bjp.0707305
67. Zitnik M, Nguyen F, Wang B, et al. Machine learning for integrating data in biology and medicine: principles, practice, and opportunities. *Information Fusion*. 2019;50:71–91. doi:10.1016/j.inffus.2018.09.012
68. Stokes JM, Yang K, Swanson K, et al. A deep learning approach to antibiotic discovery. *Cell*. 2020;180(4):688–702.e13. doi:10.1016/j.cell.2020.01.021
69. Guney E, Menche J, Vidal M, et al. Network-based in silico drug efficacy screening. *Nature Communications*. 2016;7:10331. doi:10.1038/ncomms10331
70. Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nature Reviews Genetics*. 2011;12(1):56–68. doi:10.1038/nrg2918
71. Oprea TI, Overington JP. Computational and practical aspects of drug repositioning. *Assay and Drug Development Technologies*. 2015;13(6):299–306. doi:10.1089/adt.2015.29011
72. Verbaanderd C, Meheus L, Huys I, et al. Repurposing drugs in oncology: next steps. *Trends in Cancer*. 2017;3(8):543–546. doi:10.1016/j.trecan.2017.06.007
73. Breckenridge A, Jacob R. Overcoming the legal and regulatory barriers to drug repurposing. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2019;18(1):1–2. doi:10.1038/nrd.2018.92
74. U.S. Food and Drug Administration. *Determining whether to submit an ANDA or a 505(b)(2) application: guidance for industry*. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/determining-whether-submit-anda-or-505b2-application> (Accessed 15 February 2026).
75. Asker-Hagelberg C, Boran T, Bouygues C, et al. Repurposing of medicines in the EU: launch of a pilot framework. *Frontiers in Medicine*. 2022;8:817663. doi:10.3389/fmed.2021.817663
76. U.S. Food and Drug Administration. *Considerations for the use of real-world data and real-world evidence to support regulatory decision-making for drug and biological products: guidance for industry*. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-real-world-data-and-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-drug-and-biological-products> (Accessed 15 February 2026).
77. Nicora G, Vitali F, Dagliati A, et al. Integrated multi-omics analyses in oncology: a review of machine learning methods and tools. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:1030. doi:10.3389/fonc.2020.01030
78. Pan X, Lin X, Cao D, et al. Deep learning for drug repurposing: methods, databases, and applications. *WIREs Computational Molecular Science*. 2022;12(4):e1597. doi:10.1002/wcms.1597
79. Renfro LA, Sargent DJ. Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples. *Annals of Oncology*. 2017;28(1):34–43. doi:10.1093/annonc/mdw413
80. Jarada TN, Rokne JG, Alhaji R. A review of computational drug repositioning: strategies, approaches, opportunities, challenges, and directions. *Journal of Cheminformatics*. 2020;12(1):46. doi:10.1186/s13321-020-00450-7
81. Corsello SM, Bittker JA, Liu Z, et al. The Drug Repurposing Hub: a next-generation drug library and information resource. *Nature Medicine*. 2017;23(4):405–408. doi:10.1038/nm.4306