

Biyokimyanın Kişiselleştirilmiş Tıptaki Öncü Rolü: Moleküler Bilgiden Klinik Uygulamalara

Fatma Calayır¹

Sema Kaptanoğlu²

Ali Rıza Kul³

Özet

Kişiselleştirilmiş tıp, bireylerin genetik, biyokimyasal ve moleküler profillerine dayalı olarak sağlık hizmetlerini optimize etmeyi amaçlayan multidisipliner bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Biyokimya, genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik gibi omik teknolojilerin entegrasyonu, hastalıkların tanı, tedavi ve izlem süreçlerinde bireysel farklılıkların dikkate alınmasını sağlamış ve tedavi etkinliğini artırırken advers reaksiyon risklerini azaltmıştır. Genomik ve fonksiyonel genomik yaklaşımlar, bireylerin genetik varyasyonlarını ve genlerin biyolojik fonksiyonlarını anlamada temel araçlar sunarken; transkriptomik, proteomik ve metabolomik analizler, hücresel ve moleküler düzeyde dinamik süreçleri değerlendirme imkânı vermektedir.

Biyobelirteçler, kişiselleştirilmiş tıbbın klinik uygulamalarındaki temel yapı taşlarını oluşturmaktadır. Diagnostik, prognostik, prediktif, farmakodinamik ve izleme biyobelirteçleri, hastalıkların tanısı, tedavi yanıtının öngörülmesi ve prognozun belirlenmesi için kritik bilgiler sağlamaktadır. Moleküler biyobelirteçler, genomik ve proteomik yaklaşımlarla keşfedilmekte; örneğin SNP'ler, gen metilasyonu ve mikrosatellit instabilite gibi göstergeler, kanser ve diğer kompleks hastalıkların yönetiminde rehber olarak kullanılmaktadır.

Farmakogenomik, bireylerin genetik yapısına dayalı olarak ilaç yanıtlarını öngörerek en uygun ilaç ve dozaj seçiminde önemli rol oynamaktadır. CYP450 enzimleri gibi genetik varyasyonlar, ilacın metabolizmasını ve

1 Afyonkarahisar Gazi Vocational and Technical Anatolian High School, fatma.calayir27@gmail.com, 0000-0001-7995-6045

2 Asst. Prof. Dr., Van Yüzcüncü Yıl University, semakaptanoglu@yyu.edu.tr, 0000-0002-5614-7496

3 Asst. Prof. Dr., Van Yüzcüncü Yıl University, alirizakul@yyu.edu.tr, 0000-0001-9331-775X

etkinliğini doğrudan etkilemekte, kanser tedavisinde HER2 ve KRAS mutasyonları gibi genetik göstergeler, hedefe yönelik terapötik stratejilerin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Biyoinformatik ve veri analitiği ise büyük veri kümelerinin işlenmesini, moleküler etkileşimlerin modellenmesini ve klinik karar süreçlerine entegrasyonunu mümkün kılmaktadır.

Klinik uygulamalarda, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, nörolojik ve otoimmün hastalıklarda biyokimya ve moleküler biyobelirteçlerin kullanımı, tedavi yanıtını optimize etmekte ve hastalık progresyonunu izlemekte etkili olmaktadır. Bununla birlikte, kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları etik, yasal ve sosyal boyutlarda dikkat gerektirmektedir; veri gizliliği, bilgilendirilmiş onam süreçleri, genetik ayrımcılık ve sağlık hizmetlerine erişim eşitsizliği gibi sorunların çözümü önem arz etmektedir.

Son olarak, yapay zekâ destekli analizler, CRISPR temelli gen düzenleme teknikleri ve multi-omik entegrasyonlar, kişiselleştirilmiş tıbbın geleceğinde temel belirleyiciler olarak öne çıkmaktadır. Biyokimya temelli bu multidisipliner yaklaşım, sağlık hizmetlerinin kalitesini artırmakta, tedavilerin etkinliğini ve güvenliğini yükseltmekte ve bireylerin yaşam kalitesini iyileştiren devrim niteliğinde bir dönüşümü mümkün kılmaktadır.

1. Giriş

21. yüzyılın ikinci yarısında hızla gelişen moleküler biyoteknolojiler ve omik bilimler, klasik tıbbın sınırlarını zorlayarak bireyselleştirilmiş (kişiselleştirilmiş) tıp kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Kişiselleştirilmiş tıp (personalized medicine), bireylerin genetik, biyokimyasal, çevresel ve yaşam tarzı verilerini temel alarak daha etkili, güvenli ve hedefe yönelik sağlık hizmeti sunmayı amaçlamaktadır (Mirnezami ve ark., 2012).

Biyokimya, hastalıkların kökenlerini ve nasıl ilerlediğini anlayabilmek için sinyal yollarını ve genetik mekanizmaları çözerek, atomik ve hücresel düzeydeki süreçlerin işleyişini anlamamıza yardımcı olur. Bu sayede daha hassas tanı araçları geliştirilmiş ve hastalıkların doğru şekilde teşhis edilip tedavi edilmesi sağlanmıştır (Barr, 2018)

Biyokimya bilimi, kişiselleştirilmiş tıbbın temel taşı niteliğindedir. Özellikle genetik polimorfizmler, protein ekspresyon profilleri, enzim aktivite düzeyleri ve metabolit analizleri gibi moleküler düzeydeki biyokimyasal bilgiler, bireylerin hastalık risklerinin belirlenmesinden tedavi planlarının özelleştirilmesine kadar birçok süreçte kullanılmaktadır (Nicholson ve ark., 1999). Bu doğrultuda biyokimya, yalnızca bir laboratuvar disiplini olmaktan çıkıp klinik karar destek sistemlerinin temel bileşeni haline gelmiştir.

Modern tıpta son yıllarda gözlemlenen dönüşüm, yalnızca semptomlara odaklanan ve tedavi edici müdahaleleri esas alan “bekle ve tepki göster” modelinden, daha bütüncül, birey merkezli ve proaktif bir anlayışa geçişi ifade etmektedir. Bu yeni yaklaşım, hastalıkları ortaya çıkmadan önce öngörmeyi, bireysel farklılıkları dikkate alarak tedavi süreçlerini planlamayı ve hastaları tedavi sürecine aktif olarak dâhil etmeyi amaçlamaktadır (Barbiero ve ark., 2021).

Bu bağlamda öne çıkan kişiselleştirilmiş tıp (KT) kavramı, 20. yüzyılın sonlarına doğru kavramsallaştırılmış ve zamanla sağlık hizmetlerinde etkili bir paradigma hâline gelmiştir. Kişiselleştirilmiş tıp, önleyici (preventif), öngörücü (prediktif), kişiye özel (kişiselleştirilmiş) ve katılımcı (partisipatif) yaklaşımların birleşiminden oluşan entegre bir sağlık modeli sunmaktadır (Yuan, 2022).

KT’nin temelinde, bireyin genetik yapısı, yaşam tarzı, çevresel faktörleri ve kişisel tercihlerinin bütüncül olarak değerlendirilmesi yer almaktadır. Tanı, tedavi ve izlem süreçleri, bu bireysel farklılıklar doğrultusunda özelleştirilmektedir. Böylece hekimler, biyolojik belirteçlerden yararlanarak her hastaya özel teşhis ve tedavi stratejileri geliştirme olanağına sahip olmaktadır. Genomik, proteomik, metabolomik gibi ileri düzey biyoteknolojik analizlerin kullanımı sayesinde hastanın tedaviye vereceği yanıt daha öngörülebilir hâle gelmekte, tedavi etkinliği artırılmakta ve gereksiz müdahalelerin önüne geçilmektedir (Mishra ve ark., 2019).

KT modeli yalnızca tedavi süreçlerini değil, bireyin sağlık okuryazarlığını ve kendi sağlığı üzerindeki sorumluluğunu da artırmayı hedeflemektedir. Birey, sahip olduğu genetik ve klinik bilgiler doğrultusunda daha bilinçli kararlar alabilmekte, hastalıkların önlenmesine yönelik adımlarda daha aktif rol üstlenebilmektedir (Tekpınar ve Erdem, 2019).

Kişiselleştirilmiş tıbbın potansiyelinden özellikle onkoloji, kardiyooloji, nöroloji ve hepatoloji gibi pek çok tıp disiplini yararlanmaktadır. Örneğin, kanser hastalarının moleküler düzeyde sınıflandırılması, tedavi protokollerinin başarı oranını artırmakta ve hastalığın seyri üzerinde belirleyici bir etki yaratmaktadır (Pritchard ve ark., 2017). Benzer şekilde, Alzheimer hastalığının erken teşhisi ya da kalp-damar hastalıklarına yatkınlığın belirlenmesinde KT yaklaşımları umut verici sonuçlar doğurmaktadır (Ginsburg ve Willard, 2009).

Ancak bu sistemin etkin biçimde uygulanabilmesi için bireylerin mahremiyet haklarına saygılı, etik temellere dayalı ve güven esaslı bir yapının kurulması gerekmektedir. Kişiselleştirilmiş tıbbın sağlık sistemine

entegrasyonu ile tedavi hatalarının azalması, sağlık maliyetlerinin düşmesi ve hasta memnuniyetinin artması gibi olumlu sonuçlar elde edilebileceği öngörülmektedir (Calcaterra ve ark., 2023).

Son yıllarda kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi kompleks hastalıkların kişiye özel tanı ve tedavisinde biyokimyasal biyobelirteçlerin önemi artmış; aynı zamanda farmakogenetik uygulamalarla ilaç tedavilerinin bireysel düzeyde optimize edilmesi mümkün olmuştur (Hamburg ve Collins, 2010).

Bu bölümde; kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımının bilimsel temelleri, biyokimyanın bu süreçteki yeri ve klinik uygulamalara yansımaları ele alınacaktır. Ayrıca biyoinformatik, farmakogenomik ve omik teknolojilerin biyokimyasal verilerle entegrasyonu da değerlendirilecek, etik ve hukuki boyutlara da kısaca değinilecektir.

2. Kişiselleştirilmiş Tıbbın Temelleri

Kişiselleştirilmiş tıbbın temelinde bireyler arası biyolojik çeşitliliğin tanınması ve bu çeşitliliğin sağlık hizmetlerine entegre edilmesi anlayışı yatmaktadır. Özellikle genetik varyasyonlar, epigenetik modifikasyonlar, protein ekspresyon seviyeleri ve metabolit profilleri gibi faktörler, bireyin hastalık riskinden tedavi yanıtına kadar olan tüm süreçlerde farklılık göstermektedir (Ginsburg ve Phillips, 2018).

Genetik yapı, bireylerin göz rengi, vücut şekli gibi fiziksel özelliklerinin yanı sıra, hastalıklara karşı duyarlılıkları ve tıbbi tedavilere verdikleri yanıtları da belirleyici niteliktedir. İnsan organizmasında yaklaşık 35.000 gen bulunduğu öngörülmektedir. Bu genlerin tamamının oluşturduğu bütünsel yapıya “insan genomu” adı verilmektedir. İnsan genomu, organizmanın biyolojik işleyişine dair kapsamlı bir rehber niteliği taşır. Her bir gen, protein sentezi için gerekli biyolojik talimatları içerir ve bu proteinler, hücresel işlevlerin düzenlenmesinde temel rol oynar (FDA, 2024).

İnsan vücudundaki hücrelerin büyük bir çoğunluğu, anneden ve babadan gelen 23'er kromozom olmak üzere toplam 46 kromozom içerir. Kromozomlar, kalıtsal bilgiyi taşıyan ve kuşaklar boyunca aktarılan deoksiribonükleik asit (DNA) yapısından oluşur ve binlerce geni bünyesinde barındırır. Genom bilimi, yani “genomics”, bireyin genetik yapısını yalnızca kendi içinde değil, aynı zamanda çevresel etkileşimler bağlamında da incelemeyi amaçlar.

Bu bağlamda genom çalışmaları, modern tıbbın uygulamalarında dönüşümsel bir etki yaratma potansiyeline sahiptir. Bu dönüşüm,

“kişiselleştirilmiş tıp” kavramı altında şekillenmektedir (Baskın, 2007). Genom bilimi; yeni ilaç, aşı ve tanı yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik olarak çok sayıda biyolojik hedef sunmakta, bilim insanlarına inovatif stratejiler sağlamaktadır. Genom temelli tıbbi uygulamalar kapsamında küçük moleküllü ilaçlar, protein bazlı tedaviler ve potansiyel gen terapileri gibi çok çeşitli tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir.

Kişiselleştirilmiş tıp yalnızca tedavi ve hastalıkların önlenmesine değil, aynı zamanda hastalıkların erken tanınmasına da genomik verilerin entegre edilmesini kapsamaktadır. Bu bağlamda, koruyucu hekimliğe örnek olarak BRCA1 geninde belirli mutasyonları taşıyan bireylerin meme, over (yumurtalık), prostat ve kolorektal kanserler açısından artmış risk altında oldukları bilinmektedir. Benzer şekilde, BRCA2 genindeki mutasyonlar; meme, pankreas, safra kesesi ve mide kanserleriyle ilişkili bulunmuştur (Eisen ve ark., 2005; Turnbull ve Hodgson, 2005; Chang-Claude ve ark., 2007; Couch ve ark., 2007).

2.1. Omik Teknolojiler

Kişiselleştirilmiş tıbbın yapı taşlarını oluşturan “*omik*” teknolojiler (genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik vb.), biyokimyasal düzeyde bireyin sistemsel analizini mümkün kılar.

2.1.1. Genomik

Genomik, bir organizmadaki tüm genetik materyalin (DNA dizilerinin) yapısını, fonksiyonunu, evrimsel ilişkilerini ve etkileşimlerini inceleyen bilim dalıdır (Debnath ve ark., 2009). Bu alan, genlerin yalnızca bireysel etkilerini değil, aynı zamanda gen-gen ve gen-çevre etkileşimlerini de analiz eder. Genomik, klasik genetiğin aksine yalnızca tek gen mutasyonlarına değil, tüm genomun bütünsel yapısına odaklanır.

İnsan Genom Projesi’nin (Human Genome Project) tamamlanması, genomik araştırmalar için bir dönüm noktası olmuştur. Bu proje, insan DNA’sındaki yaklaşık 3 milyar baz çiftinin haritalanmasıyla genetik varyasyonların, hastalık eğilimlerinin ve kalıtsal özelliklerin anlaşılmasını sağlamıştır (Debnath ve ark., 2009). Günümüzde yüksek verimli dizileme teknolojileri (Next-Generation Sequencing, NGS), genetik verilerin hızlı ve maliyet etkin bir biçimde elde edilmesine olanak tanımaktadır.

Kişiselleştirilmiş tıpta genomik, bireylerin genetik profiline dayalı olarak hastalık riskinin öngörülmesi, tedaviye yanıtın belirlenmesi ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde temel bir rol oynar. Örneğin, BRCA1

ve BRCA2 gen mutasyonlarının belirlenmesi, meme ve over kanserlerinde bireye özgü önleyici yaklaşımların planlanmasını mümkün kılmaktadır.

2.1.1.1. Yapısal ve Fonksiyonel Genomik

Yapısal genomik, DNA dizisinin ayrıntılı biçimde çözümlenmesini ve genetik materyalin fiziksel organizasyonunun tanımlanmasını amaçlayan bir bilim dalıdır. Bu alanda, DNA'daki nükleotid dizilerinin sırası, sayısı ve düzeni belirlenerek bireyler arasındaki genetik varyasyonlar ortaya konur. Yapısal genomik çalışmalarda kullanılan temel yaklaşımlar arasında genotipleme (genotyping) yer alır. Genotipleme, bireylerin DNA diziliminde meydana gelen varyasyonları analiz ederek belirli genetik özelliklerle ilişkili alellerin tanımlanmasını sağlar.

Bu süreçte çeşitli moleküler biyoloji teknikleri kullanılmaktadır. En sık başvurulan yöntemler arasında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), gerçek zamanlı PCR (qPCR), DNA dizileme teknolojileri, allele-specific oligonucleotide (ASO) problemleri ve mikrodizi (microarray) hibridizasyonu yer alır (Brown, 2017; Goodwin ve ark., 2016). Bu yöntemler, genetik varyantların belirlenmesinde yüksek doğruluk sağlar ve genetik farklılıkların kişisel tıp uygulamalarına entegre edilmesi açısından büyük önem taşır.

Fonksiyonel genomik ise genlerin biyolojik işlevlerini, ekspresyon profillerini ve hücresel düzeydeki etkilerini inceleyen bir alt disiplindir. Yapısal genomikten farklı olarak, yalnızca gen dizilerini tanımlamakla kalmaz, bu genlerin hücresel ortamdaki fonksiyonlarını anlamaya odaklanır (Hieter ve Boguski, 1997). Özellikle toksik ajanlara karşı genlerin ve proteinlerin nasıl tepki verdiğini değerlendiren bu yaklaşım, genetik yapı ile fizyolojik yanıt arasındaki ilişkileri açıklamada kritik bir araçtır.

Fonksiyonel genomik analizler, toksikogenomik araştırmalarda yaygın biçimde kullanılmakta olup, hücrelerin belirli toksik bileşiklere maruz kalması durumunda gen ağlarının (gene networks) davranışlarını inceleme olanağı sunar. Böylece, belirli genlerin, gen varyantlarının veya protein ürünlerinin fenotipik etkileri doğrudan ilişkilendirilebilir. Bu yönüyle fonksiyonel genomik, kişiselleştirilmiş tıbbın moleküler temelini anlamada vazgeçilmez bir araştırma alanı hâline gelmiştir (Tripathi ve ark., 2017; Hasin ve ark., 2017).

2.1.2. Transkriptomik

Transkriptomik, bir hücre ya da organizmada aktif olarak ifade edilen genlerin tüm RNA transkriptlerini inceleyen bir bilim dalıdır (Zhang ve ark., 2010). Bu disiplin, gen ekspresyonunun zaman, çevre koşulları ve doku

tipine göre nasıl değiştiğini anlamaya yardımcı olur. Transkriptom analizleri sayesinde, genetik bilginin DNA'dan RNA'ya aktarımı sırasında ortaya çıkan düzenleyici mekanizmalar aydınlatılmaktadır.

Teknolojik olarak, mikrodizi (microarray) ve RNA dizileme (RNA-seq) yöntemleri transkriptomik araştırmalarda en yaygın kullanılan yaklaşımlardır. Bu teknikler, binlerce genin aynı anda ifade düzeylerini ölçerek, hücresel farklılaşma, gelişimsel süreçler ve hastalık mekanizmaları hakkında kapsamlı bilgiler sunar.

Kişiselleştirilmiş tıp açısından transkriptomik, özellikle kanser biyobelirteçlerinin (biomarker) tespitinde ve ilaç direncinin moleküler temellerinin anlaşılmasında kritik bir araçtır. Örneğin, tümör dokularında belirli genlerin aşırı veya az ekspresyon göstermesi, tedavi seçimini ve ilaç dozajını doğrudan etkileyebilir (Debnath ve ark., 2009).

2.1.3. Proteomik

Proteomik, genlerin işlevsel ürünleri olan proteinlerin yapısını, miktarını, modifikasyonlarını ve etkileşimlerini inceleyen bilim dalıdır (Aslam ve ark., 2016). Proteinler, hücre içi ve hücre dışı süreçlerin ana düzenleyicileridir ve genomik bilgiyi biyolojik aktiviteye dönüştüren esas moleküllerdir. Bu nedenle proteomik, genetik bilginin fonksiyonel sonuçlarını anlamak için vazgeçilmezdir.

Proteomik çalışmalarında kütle spektrometrisi (MS), iki boyutlu jel elektroforezi (2D-GE) ve sıvı kromatografi (LC) gibi yüksek çözünürlüklü teknikler kullanılmaktadır. Bu yöntemler, binlerce proteinin aynı anda tanımlanmasını ve miktarının ölçülmesini sağlar.

Kişiselleştirilmiş tıpta proteomik analizler, özellikle hastalık tanısında ve tedavi yanıtının izlenmesinde önemli rol oynar. Örneğin, plazmadaki belirli protein profillerinin değişimi, kardiyovasküler hastalıkların erken evrelerinde tanı koymaya olanak tanır. Ayrıca proteomik veriler, yeni hedef moleküllerin belirlenmesi ve biyobelirteç keşfinde de kullanılmaktadır (Debnath ve ark., 2000; Aslam ve ark., 2016).

2.1.4. Metabolomik

Metabolomik, organizmalarda meydana gelen küçük moleküllü metabolitlerin (şekerler, amino asitler, lipidler vb.) tanımlanması, miktarlarının ölçülmesi ve metabolik yollarla ilişkilendirilmesiyle ilgilidir (Debnath ve ark., 2009). Bu moleküller, hücresel biyokimyanın son ürünleri olduğundan, metabolomik analizler organizmanın fizyolojik durumunu doğrudan yansıtır.

Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi, kütle spektrometrisi (MS) ve gaz/sıvı kromatografi (GC/LC) gibi teknikler, metabolitlerin tespiti ve kantitatif analizinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Metabolomik veriler, genetik ve çevresel faktörlerin bütüncül bir yansımaları sunduğu için kişiselleştirilmiş tıpta büyük öneme sahiptir. Özellikle metabolit profillemesi, hastalıkların erken teşhisinde, ilaç yan etkilerinin öngörülmesinde ve bireysel beslenme yaklaşımlarının planlanmasında kullanılmaktadır. Örneğin, tip 2 diyabet hastalarında belirli amino asit metabolitlerinin yükselmesi, erken tanı ve yaşam tarzı müdahaleleri için önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (Hasin ve ark., 2017).

2.2. Biyobelirteçlerin Sınıflandırılması

Genomik analizler, bireyin genetik dizilimi ve varyasyonlarını ortaya koyarken; proteomik çalışmalar, hücre içi protein profillerini ve post-translasyonel değişimleri analiz eder. Metabolomik yaklaşımlar ise hücresel metabolitlerin dinamik düzeylerini değerlendirerek fizyolojik durumların izlenmesine olanak tanır (Hasin ve ark., 2017).

Bir diğer önemli unsur, biyobelirteçler (biomarkers) olup hastalıkların erken tanısı, prognozu ve tedavi yanıtının izlenmesinde temel araçlardır. Biyobelirteçlerin kullanımı, geleneksel yöntemlerle tespit edilemeyen patolojik süreçlerin moleküler düzeyde izlenmesini sağlamaktadır (Strimbu ve Tavel, 2010). Ayrıca bu belirteçler, kişiselleştirilmiş tedavi kararlarının alınmasında giderek artan şekilde kullanılmaktadır.

2.2.1. Diagnostik Biyobelirteçler

Diagnostik biyobelirteçler, bir hastalığın veya klinik durumun varlığını doğrulamak ve kesin tanı koymak amacıyla kullanılır. Bu biyobelirteçler, benzer semptomlara sahip hastaların sınıflandırılmasını kolaylaştırarak tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesine katkı sağlar (Aronson ve Ferner, 2017). Tanısal biyobelirteçlerin kullanımı, tedaviye uygun adayların belirlenmesi ve yanlış pozitif/negatif tanı olasılığının azaltılması açısından önemlidir. Örneğin, dışkı DNA analizine dayalı testler, kolorektal kanser taramalarında erken teşhis için etkili bir diagnostik biyobelirteç uygulamasıdır (Imperiale ve ark., 2014).

2.2.2 Farmakodinamik Biyobelirteçler

Farmakodinamik biyobelirteçler, bir ilaca veya çevresel ajana maruz kalmanın ardından ortaya çıkan biyolojik yanıtı gösteren göstergelerdir.

Bu biyobelirteçler, optimal dozun belirlenmesinde, ilaç etkinliğinin değerlendirilmesinde ve direnç mekanizmalarının anlaşılmasında kritik rol oynar (Strimbu ve Tavel, 2010). Özellikle kanser tedavilerinde farmakodinamik belirteçlerin analizi, tedaviye yanıtın gerçek zamanlı takibini mümkün kılar.

2.2.3. Prediktif Biyobelirteçler

Prediktif biyobelirteçler, bir hastanın belirli bir tedaviye vereceği yanıtı öngörmek ve tedavi sürecini yönlendirmek amacıyla kullanılır. Bu biyobelirteçler, kişiselleştirilmiş tıbbın en önemli araçlarından biridir. Örneğin, meme kanserinde HER2 gen pozitifliği, trastuzumab adlı hedefe yönelik tedaviye olumlu yanıtı öngören güçlü bir prediktif biyobelirteçtir (Slamon ve ark., 2001).

2.2.4. Prognostik Biyobelirteçler

Prognostik biyobelirteçler, tanısı konmuş bir hastalıkta ilerleme, nüks veya ölüm olasılığını tahmin etmek için kullanılır. Bu biyobelirteçler, klinik seyir hakkında bilgi sağlayarak tedavi planlarının kişiye özgü biçimde düzenlenmesine yardımcı olur. Örneğin, BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonlarının saptanması, meme ve over kanserlerinde yeniden hastalık gelişme riskini belirlemede kullanılan klasik bir prognostik biyobelirteçtir (Basu ve ark., 2015).

2.2.5. Güvenlik Biyobelirteçleri

Güvenlik biyobelirteçleri, ilaç tedavileri, tıbbi girişimler veya çevresel toksinlere maruz kalmanın yol açabileceği olumsuz biyolojik etkileri tahmin etmek amacıyla kullanılır. Bu biyobelirteçlerin kullanımı, tedavi güvenliğini artırır ve toksisite riskinin erken saptanmasına olanak tanır (Strimbu ve Tavel, 2010).

2.2.6. İzleme (Monitoring) Biyobelirteçleri

İzleme biyobelirteçleri, hastalığın seyrini ve tedaviye verilen yanıtı belirli aralıklarla ölçümleyerek değerlendirmeye yarar. Bu biyobelirteçlerin zaman içinde izlenmesi, tedavi etkinliğini, hastalık progresyonunu veya iyileşme düzeyini takip etmek için klinik olarak değerlidir (Strimbu ve Tavel, 2010).

2.2.7. Duyarlılık ve Risk Biyobelirteçleri

Duyarlılık veya risk biyobelirteçleri, şu anda herhangi bir hastalık bulgusu olmayan bireylerde gelecekte belirli bir hastalığın gelişme olasılığını

öngörür. Bu tür biyobelirteçler, erken koruyucu önlemlerin planlanmasında kullanılır. Örneğin, APOE gen varyasyonlarının belirlenmesi, bireylerin Alzheimer hastalığına yatkınlığını değerlendirmede kullanılan önemli bir risk biyobelirteç örneğidir (Genin ve ark., 2011).

2.3. Moleküler Biyobelirteçler

Biyobelirteçler, yapısal veya fonksiyonel özelliklerine göre sınıflandırılabilceği gibi, ölçüm tekniklerine göre de ayrılabilir. Görüntüleme biyobelirteçleri (bilgisayarlı tomografi, PET, MR) ile moleküler biyobelirteçler, özellikle genomik ve proteomik teknolojilerin gelişmesiyle büyük önem kazanmıştır (Huss, 2015).

2.3.1. Moleküler Biyobelirteçlere Genomik Yaklaşım

Genomik biyobelirteçler, DNA dizisindeki varyasyonlar, gen ekspresyon düzeyleri ve epigenetik değişikliklere dayanmaktadır. Gen ifadesi analizi, bir hücrenin işlevsel durumunu yansıtır ve qPCR, mikroarray veya SAGE gibi yöntemlerle incelenebilir (Walt, 2000).

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), genomdaki en yaygın varyasyon türleridir ve bireyler arası genetik farklılıkların anlaşılmasında önemli rol oynar. Örneğin, BRCA1/2 genlerindeki SNP'ler, meme kanserine yatkınlığın belirlenmesinde kullanılır (Joshi ve ark., 2016).

Epigenetik mekanizmalardan biri olan DNA metilasyonu, gen ekspresyonunu düzenler ve birçok kanserde tanılal biyobelirteç olarak değerlendirilir (Jones ve ark., 1999). Ayrıca, genom boyunca dağılmış kısa nükleotid tekrarları olan mikrosatellitler, genetik haritalama ve bağlantı analizlerinde kullanılır. Mikrosatellit instabilitesi (MSI) ise, DNA onarım mekanizmasındaki kusurlardan kaynaklanır ve ilk olarak kolorektal kanserde tanımlanmıştır (Thibodeau ve ark., 1993). Daha sonra endometrium ve over kanserlerinde artmış riskle ilişkilendirilmiştir (Jiricny, 1996).

2.3.2. Moleküler Biyobelirteçlere Proteomik Yaklaşım

Proteomik yaklaşımlar, hücre ve dokulardaki proteinlerin yapısını, miktarını, etkileşimlerini ve modifikasyonlarını inceleyerek biyobelirteç keşfinde önemli rol oynar. Western blot, immünohistokimya, ELISA ve kütle spektrometrisi (MS) gibi teknikler proteomik analizlerde sıkça kullanılmaktadır (Pandey ve ark., 2000).

Ayrıca sekretomik, hücrelerden salgılanan proteinleri ve bunların biyolojik yollarını inceleyen bir alt alandır. Sekretomik analizler, özellikle

dolaşımdaki protein temelli tanısal biyobelirteçlerin keşfinde önemli bir yenilik sunmaktadır.

Bu çerçevede biyokimya, bireyin biyolojik sistemlerinin bütüncül olarak anlaşılmasında merkezi rol üstlenmekte; klasik klinik parametrelerin ötesine geçerek birey bazlı sağlık stratejilerinin geliştirilmesine öncülük etmektedir. Günümüzde moleküler tanı testleri, genetik tarama panelleri ve yüksek çözünürlüklü analiz teknikleriyle kişisel sağlık profilleri daha hassas biçimde oluşturulabilmekte ve bu bilgiler klinik karar süreçlerine entegre edilmektedir.

3. Biyokimyanın Tıbbi Uygulamalardaki Rolü

Biyokimya, canlı organizmalardaki kimyasal bileşenlerin yapısını, işlevlerini ve bu bileşenlerdeki dinamik değişimleri inceleyen temel bir bilim dalıdır. Ancak modern tıpta biyokimya, yalnızca teorik bir disiplin olmanın ötesine geçerek, tanı, tedavi ve izlem süreçlerinin ayrılmaz bir parçası hâline gelmiştir (Jones ve ark., 2014). Özellikle kişiselleştirilmiş tıp bağlamında, bireylerin moleküler profillerinin anlaşılması, hastalık risklerinin öngörülmesi ve tedavi stratejilerinin optimize edilmesi için biyokimyasal analizler kritik rol oynar.

3.1. Tanı Amaçlı Biyokimyasal Analizler

Klinik biyokimya, hastalıkların erken ve doğru tanısı açısından merkezi bir role sahiptir. Örneğin, kardiyak troponin düzeylerinin belirlenmesi, akut miyokard enfarktüsünün hızlı tanısında vazgeçilmez bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Benzer şekilde, HbA1c ölçümleri, diyabet hastalarında glisemik kontrolün uzun dönem izlenmesini sağlayarak tedavi yönetiminde temel bir parametre sunar. Karaciğer fonksiyon testleri, özellikle ALT ve AST enzim aktiviteleri, hepatik hasarın tanısı ve hastalık progresyonunun izlenmesinde rutin olarak başvuru olan biyokimyasal göstergelerdir (Lopez, 2015).

3.2. Tedavi Yanıtı ve Prognozun Değerlendirilmesi

Biyokimya, yalnızca tanı değil, aynı zamanda tedaviye verilen yanıtın izlenmesi ve hastalığın prognozunu belirlemede de kritik bir araçtır. Örneğin, kanser hastalarında CEA, CA 125 ve PSA gibi tümör biyobelirteçleri, tedavi süresince tümör yükünün değerlendirilmesine ve tedavinin etkinliğinin takip edilmesine olanak sağlar. Bunun yanı sıra, sistemik inflamasyonu ölçen CRP ve IL-6 gibi biyobelirteçler, inflamatuvar yanıtın düzeyini ortaya koyarak hastalığın seyrine ilişkin bilgi verir ve tedavi kararlarını destekler (Diamandis, 2010).

3.3. Kişiselleştirilmiş Tıpta Biyokimya

Kişiselleştirilmiş tıpta biyokimya, bireylerin moleküler ve metabolik profillerinin belirlenmesini sağlayarak tedavilerin bireye özel optimize edilmesine imkan tanır. Genetik testler, bireysel enzim aktivitelerinin ve metabolit seviyelerinin belirlenmesi, farmakogenetik analizler gibi yöntemler, hastaya özel tedavi planlarının oluşturulmasında kullanılır. Özellikle farmakogenetik yaklaşımlarda, bireyin ilaç metabolizması ve potansiyel toksisite riski değerlendirilerek, dozaj ve ilaç seçimi kişiselleştirilir. Örneğin, CYP450 gen polimorfizmleri, birçok farmasötik ilacın metabolizma hızını belirleyerek, terapötik etkinliği ve yan etki riskini öngörmeye kullanılır (Relling ve Evans, 2015).

3.4. Biyokimyasal Analizlerin Güvenilirliği ve Standardizasyonu

Biyokimya temelli kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında, analizlerin doğruluğu, standardizasyonu ve klinik anlamlılığı son derece önemlidir. Klinik laboratuvarlarda kullanılan testlerin validasyonu, kalite kontrol süreçlerinin titizlikle yürütülmesi ve biyobelirteçlerin klinik bağlamda yorumlanması, hasta güvenliği ve tedavi etkinliği açısından kritik faktörlerdir. Ayrıca, multi-omics yaklaşımları ile biyokimyasal veriler, genomik, proteomik ve metabolomik verilerle entegre edilerek, hastalığın moleküler düzeyde daha kapsamlı bir değerlendirmesini sağlar. Bu entegrasyon, kişiselleştirilmiş tedavilerin planlanmasında ve hastalıkların erken teşhisinde önemli katkılar sunar.

Sonuç olarak biyokimya, klinik tıbbın temelini oluşturan bilimsel veri üretimini sağlamakta ve kişiye özel sağlık hizmetlerinin temel altyapısını oluşturmaktadır. Bu nedenle biyokimyasal analizlerin doğruluğu, standardizasyonu ve klinik anlamlılığı, kişiselleştirilmiş tıbbın başarısı açısından kritik öneme sahiptir.

4. Farmakogenomik ve Kişiselleştirilmiş Tedavi

Kişiselleştirilmiş tıbbın temel taşlarından biri olan farmakogenomik, bireylerin genetik yapısının ilaçlara verdiği yanıtları belirlemeye odaklanan bir bilim dalıdır. Farmakogenomik analizler, genetik varyasyonların tedavi etkinliği ve güvenliği üzerindeki etkilerini inceleyerek, bireye özgü ilaç ve dozajların belirlenmesini mümkün kılar. Böylece hem terapötik etkinlik maksimize edilir hem de advers ilaç reaksiyonları (ADR) minimize edilir (Roden ve ark., 2011).

4.1. Genetik Varyasyonlar ve Farmakokinetik Etkiler

İlaçların absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve eliminasyonu süreçlerini yöneten enzimleri kodlayan genlerdeki varyasyonlar, bireylerin tedaviye yanıtını doğrudan etkiler. Özellikle sitokrom P450 (CYP450) enzim ailesi, farmakogenetik çalışmaların merkezinde yer alır. Örneğin, CYP2D6 genindeki polimorfizmler, antidepresanlar, beta-blokerler ve opioidlerin metabolizmasında önemli farklılıklara neden olur (Zhou, 2009). Bu varyasyonlara sahip bireylerde standart dozlar ya yetersiz etki gösterir ya da toksisite riskini artırır.

4.2. Kanser Tedavisinde Farmakogenomik Uygulamaları

Kanser tedavisinde farmakogenomik uygulamalar, kişiselleştirilmiş tedavinin en çarpıcı örneklerini sunar. HER2 pozitif meme kanseri hastalarında, trastuzumab (Herceptin) yalnızca bu genetik profile sahip bireylerde etkili olup tedavi başarısını artırmaktadır (Slamon ve ark., 2001). Benzer şekilde, KRAS mutasyonu taşıyan kolorektal kanser hastaları, anti-EGFR tedavilerden fayda görmez; bu durum, tedavi planlamasında moleküler testlerin önemini vurgular.

4.3. İlaça Bağlı Toksisitelerin Önlenmesi

Farmakogenomik, aynı zamanda ilaç kaynaklı toksik etkilerin önlenmesinde de kullanılır. Örneğin, HLA-B*1502 aleli taşıyan bireylerde karbamazepin tedavisi, ciddi dermatolojik reaksiyonlara yol açabilir; bu nedenle bu bireylere alternatif tedaviler önerilmektedir (Mallal ve ark., 2002). Bu tür önleyici yaklaşımlar, tedavi güvenliğini artırmakta ve hasta uyumunu desteklemektedir.

4.4. Geleceğe Yönelik Perspektifler

Gelecekte, farmakogenomik veriler, e-reçete sistemleri ve yapay zekâ destekli karar destek yazılımları ile entegre edilerek klinik uygulamalarda daha yaygın kullanılacaktır. Bu gelişmeler, biyokimya ve moleküler biyoloji temelli kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerini güçlendirecek ve hastaya özgü tedavi paradigmasını daha etkin hâle getirecektir. Ayrıca multi-omics yaklaşımlarıyla genom, transkriptom ve proteom verilerinin birleştirilmesi, bireyin moleküler profilinin daha kapsamlı değerlendirilmesini sağlayacak ve farmakogenomik uygulamaların doğruluğunu artıracaktır.

5. Biyoinformatik ve Veri Analitiği: Kişiselleştirilmiş Tıpta Kritik Rolü

Kişiselleştirilmiş tıbbın gelişiminde, biyokimya kadar önemli bir alan da biyoinformatik ve veri analitiğidir. Günümüzün gelişmiş omik teknolojileri, genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik düzeylerde yüksek hacimli ve çok boyutlu biyolojik verilerin üretilmesini sağlamaktadır. Bu verilerin anlamlandırılması, klinik uygulamalara entegre edilmesi ve yorumlanması, biyoinformatik yöntemler sayesinde mümkün olmaktadır (Kohane ve ark., 2006).

5.1. Büyük Veri ve Multi-Omics Analizi

Modern biyomedikal araştırmalar, birey bazlı DNA sekanslama, protein etkileşim ağları, metabolit profilleri ve çevresel faktörleri içeren büyük veri kümeleri üretir. Klasik istatistiksel yöntemler bu karmaşık veriyi analiz etmekte yetersiz kalırken, yapay zekâ, makine öğrenmesi ve veri madenciliği teknikleri, biyoinformatik araçlarla birlikte kullanılarak verilerin anlamlı hale gelmesini sağlar (Topol, 2019).

Özellikle genomik veri analizi, bireylerin hastalıklara yatkınlıklarını belirlemede ve ilaç yanıtlarını öngörmede kritik bir rol oynar. Next-generation sequencing (NGS) teknikleri ile bireylerin genetik varyantları ayrıntılı şekilde analiz edilebilmekte ve bu veriler, klinik karar destek sistemlerine entegre edilerek hekimlerin hızlı ve doğru karar almasını sağlar (Schwartz ve ark., 2009).

5.2. Biyokimyasal Verilerin Klinik Bağlama Dönüştürülmesi

Biyokimyasal veriler, tek başına moleküler düzeyde anlamlı olsa da klinik bağlamda yorumlanabilmesi için sistematik analiz gerektirir. Biyoinformatik veri görselleştirme, biyolojik ağ analizi ve sistem biyolojisi modellemeleri, moleküler etkileşimlerin karmaşıklığını çözerek yeni biyobelirteçlerin ve terapötik hedeflerin keşfine olanak tanır (Ideker ve ark., 2001). Örneğin, multi-omics yaklaşımları, genomik varyasyonların proteomik ve metabolomik düzeydeki etkilerini bir arada inceleyerek, tedaviye yanıt ve hastalık progresyonu hakkında daha bütüncül bilgi sağlar.

5.3. Elektronik Sağlık Kayıtları ve Dijital Entegrasyon

Elektronik sağlık kayıtlarının (EHR) genomik ve biyokimyasal verilerle entegre edilmesi, birey bazlı tedavi planlarının oluşturulmasında kritik bir adımdır. Bu entegrasyon sayesinde hasta takibi daha hassas, veri paylaşımı daha sistematik ve klinik karar süreçleri daha güvenilir hale gelmiştir. Yapay

zekâ destekli karar sistemleri, klinik verileri otomatik analiz ederek doktorlara öneriler sunmakta ve tedavi stratejilerini kişiye özgü optimize etmektedir.

6. Klinik Uygulamalarda Güncel Örnekler

Kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları, biyokimyasal ve genetik verilerin hasta yönetimine sistematik entegrasyonu sayesinde klinik pratiği önemli ölçüde dönüştürmektedir. Multi-omics yaklaşımları ve biyobelirteç analizleri, hastalık tanısı, prognozu ve tedavi etkinliğinin optimize edilmesinde kritik rol oynar. Bu bölümde, farklı hastalık gruplarında biyokimyasal verilerin kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarındaki yansımaları özetlenmektedir.

6.1. Kanser

Kanser tedavisinde kişiselleştirme, tümörün genetik ve moleküler profilinin detaylı analizi ile başlar. Örneğin:

- Meme kanseri: HER2 gen amplifikasyonu tespit edilen hastalarda trastuzumab uygulanması, tedavi etkinliğini anlamlı şekilde artırmaktadır (Slamon ve ark., 2001).
- Akciğer kanseri: EGFR mutasyonu taşıyan bireylerde tirozin kinaz inhibitörleri, hedefe yönelik tedavi açısından tercih edilmektedir (Lynch ve ark., 2004).
- İmmünoterapi: PD-L1 ekspresyon düzeyi, immünoterapilerin etkinliğini öngörmede kullanılan önemli bir biyobelirteçtir. Bu parametre melanom ve akciğer kanseri gibi birçok tümörde tedavi stratejilerini yönlendirmektedir.
- BRCA1/2 mutasyonları: Hem tanı hem de PARP inhibitörleriyle hedefe yönelik tedavi planlamasında kritik öneme sahiptir (Fong ve ark., 2009).

Multi-omics entegrasyonu, genomik, proteomik ve metabolomik verileri birleştirerek tümör heterojenitesinin ve tedavi yanıtının daha doğru değerlendirilmesini sağlamaktadır.

6.2. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklarda genetik ve biyokimyasal parametrelerin analizi, kişiselleştirilmiş risk tahmini ve tedavi planlaması için önemlidir:

- Lipoprotein(a) düzeyleri: Genetik belirleyicilere bağlı olarak değişir ve prematür kardiyovasküler olay riskini artırır (Ference ve ark., 2018).

- Farmakogenomik yaklaşımlar: CYP2C19 gen polimorfizmleri, klopidoğrel metabolizmasını etkiler; bu varyantı taşıyan bireylerde alternatif antiplatelet tedaviler önerilmektedir (Mega ve ark., 2009).

Proteomik ve metabolomik analizler, kardiyak biyobelirteçlerin (örn. NT-proBNP, troponin) değerlendirilmesini güçlendirerek, tedavi yanıtını daha hassas izlemeye olanak tanır.

6.3. Diyabet

Tip 2 diyabet, heterojen yapısı nedeniyle bireyselleştirilmiş yönetim gerektirir:

- Biyokimyasal parametreler: HOMA-IR ve HbA1c düzeyleri, hastalığın seyri ve tedavi yanıtının izlenmesinde kullanılır.
- Genetik varyasyonlar: Glukoz taşıyıcı gen polimorfizmleri (örneğin SLC2A2) glisemik kontrolü ve ilaç yanıtını etkiler (Meigs ve ark., 2008).
- Farmakogenetik etkileşimler: GLP-1 reseptör agonistlerine verilen yanıt, bireysel genetik yapıya bağlı olarak değişmektedir.

Multi-omics veriler, diyabetin moleküler mekanizmalarını anlamada ve bireyselleştirilmiş tedavi protokollerini geliştirmede kritik katkı sağlar.

6.4. Nörolojik Hastalıklar

Nörolojik hastalıklarda biyobelirteç temelli kişiselleştirilmiş yaklaşımlar giderek artmaktadır:

- Alzheimer hastalığı: Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) beta-amiloid ve tau protein düzeyleri, erken tanı ve hastalık progresyonunun izlenmesinde kullanılır (Blennow ve ark., 2010).
- Genetik risk faktörleri: APOE ϵ 4 alleli, hem hastalık riski hem de tedavi yanıtı üzerinde belirleyici rol oynar.

Transkriptomik ve metabolomik verilerin entegrasyonu, nörolojik hastalıklarda moleküler profillemenin doğruluğunu artırmakta ve bireye özgü terapötik stratejilerin geliştirilmesini sağlamaktadır.

6.5. Otoimmün Hastalıklar

Otoimmün hastalıklarda biyobelirteçler, hastalığın alt tipini ve immün yanıtı değerlendirmede kullanılır:

- Romatoid artrit: Anti-CCP antikorları ve HLA-DRB1 varyantları hem tanı hem de tedavi planlamasında önemlidir (Kowal-Bielecka ve ark., 2005).
- Sitokin profilleri: TNF- α , IL-6 ve IL-17 düzeyleri, immün yanıtın değerlendirilmesine katkı sağlar.

Proteomik ve metabolomik analizler, tedaviye yanıtın moleküler düzeyde izlenmesine ve biyobelirteç tabanlı kişiselleştirilmiş müdahalelerin uygulanmasına olanak tanır.

7. Etik, Yasal ve Sosyal Boyutlar

Kişiselleştirilmiş tıp, biyokimyasal ve genetik verilerin klinik uygulamalara entegrasyonu sayesinde sağlık hizmetlerini dönüştürürken, beraberinde önemli etik, yasal ve sosyal sorumlulukları da getirmektedir. Bu alan, hasta hakları, veri gizliliği, onam süreçleri, genetik ayrımcılık ve erişim eşitsizlikleri gibi kritik konuları kapsamaktadır (Firth ve Lipkin, 2013).

Öncelikle, genetik ve biyokimyasal verilerin gizliliği büyük önem taşır. Hastaların genetik bilgileri hem bireysel mahremiyet hem de ailevi risk faktörleri nedeniyle hassas veri kategorisindedir. Veri güvenliği önlemlerinin eksikliği, hastaların özel bilgilerinin kötüye kullanılmasına yol açabilir ve etik ihlallere neden olabilir (Gymrek ve ark., 2013). Bu nedenle kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında ulusal ve uluslararası veri koruma yasalarına tam uyum sağlanması kritik öneme sahiptir. Ayrıca, veri anonimleştirme ve şifreleme tekniklerinin kullanımı, hastaların kimlik bilgilerinin korunmasına katkı sağlar.

Bilgilendirilmiş onam süreçleri, hastaların genetik testlerin kapsamı, potansiyel riskleri ve sonuçlarının klinik anlamı hakkında tam bilgi sahibi olmasını sağlamalıdır. Özellikle öngörülemeyen yan etkiler, üçüncü taraflarla veri paylaşımı ve gelecekteki tıbbi kararları etkileyebilecek sonuçlar söz konusu olduğunda, etik bir zorunluluk olarak ön plana çıkar (Wolf et al., 2008). Bu süreçte, hastaların test ve tedavi seçenekleri arasındaki farkları anlaması ve bilinçli tercihler yapabilmesi sağlanmalıdır.

Genetik ayrımcılık, genetik bilginin kötüye kullanılması sonucu ortaya çıkabilir ve özellikle istihdam, sigorta ve eğitim alanlarında bireylerin dezavantajlı konuma düşmesine yol açabilir. Birçok ülkede bu tür ayrımcılığa karşı yasal düzenlemeler geliştirilmiş olsa da uygulamada tam etkinlik henüz sağlanamamıştır (Landa ve Elliott, 2013). Bu durum, etik denetim mekanizmalarının ve denetleyici kurumların rolünü daha da kritik hâle getirmektedir.

Son olarak, erişim eşitsizlikleri önemli bir tartışma konusudur. Kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında kullanılan yüksek maliyetli testler ve tedaviler, sosyoekonomik durumlar arasındaki farkları derinleştirebilir. Bu nedenle sağlık politikalarının, yenilikçi tıbbi uygulamaların adil dağılımını sağlamaya odaklanması ve düşük gelirli gruplar için erişim desteklerinin oluşturulması gerekmektedir (Diekman ve ark., 2015). Ayrıca, dijital sağlık ve tele-tıp çözümleri, coğrafi olarak uzak bölgelerde yaşayan hastaların da kişiselleştirilmiş tıp hizmetlerinden faydalanmasını sağlayabilir.

Ek olarak, etik komiteler ve hasta temsilcilerinin karar süreçlerine dahil edilmesi, kişiselleştirilmiş tıpta ortaya çıkabilecek olası risklerin ve çatışmaların önlenmesinde etkili bir yöntemdir. Bu yaklaşım hem klinik hem de araştırma uygulamalarında hastaların çıkarlarının korunmasını garanti eder.

8. Gelecek Perspektifleri

Kişiselleştirilmiş tıbbın biyokimya ile kesiştiği noktada, teknolojik gelişmeler ve bilimsel keşifler, sağlık hizmetlerinde köklü değişikliklerin önünü açmaktadır. Özellikle yapay zekâ (YZ), makine öğrenmesi, CRISPR temelli gen düzenleme teknikleri ve multi-omik entegrasyonlar, geleceğin klinik pratiğinde temel belirleyiciler olarak öne çıkmaktadır (Collins ve Varmus, 2015).

YZ destekli analizler, karmaşık biyokimyasal ve genetik verileri hızla işleyerek hastalıkların erken tanısı, prognoz ve tedavi seçeneklerinin bireyselleştirilmesinde önemli kolaylıklar sunmaktadır. Örneğin, derin öğrenme algoritmaları patolojik örneklerin yorumlanmasında, tümör mikroçevresinin analizinde ve ilaç hedeflerinin belirlenmesinde etkin biçimde kullanılmaktadır (Esteva ve ark., 2019). Ayrıca YZ tabanlı tahmin modelleri, farmakogenomik verileri analiz ederek ilaç yanıtlarını öngörebilmekte ve advers reaksiyon risklerini minimize etmektedir.

Gen düzenleme teknolojileri, özellikle monogenik hastalıkların tedavisinde devrim yaratma potansiyeline sahiptir. CRISPR-Cas9 gibi yöntemler, DNA dizilerinde hedeflenmiş değişiklikler yapmayı mümkün kılarak biyokimyasal düzeyde spesifik müdahalelere olanak sağlamaktadır. Bu sayede hem genetik hastalıkların tedavisinde hem de kanser ve metabolik bozukluklar gibi kompleks hastalıklarda kişiye özel terapötik stratejiler geliştirilebilmektedir (Doudna ve Charpentier, 2014).

Multi-omik yaklaşımlar (genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik ve epigenomik verilerin entegrasyonu), biyokimyasal süreçlerin bütüncül analizini mümkün kılarak hastalıkların moleküler düzeyde daha doğru modellenmesini sağlar. Örneğin, tümör biyobelirteçlerinin multi-

omik analizi hem tedaviye yanıtın öngörülmesinde hem de yeni ilaç hedeflerinin keşfinde kritik bir rol oynamaktadır (Hasin ve ark., 2017). Ayrıca metabolomik ve proteomik profillerin YZ ile birleştirilmesi, hastaların moleküler alt gruplara ayrılmasına ve tedaviye bireysel yanıtın optimize edilmesine olanak tanır.

Bununla birlikte, bu hızlı ilerleme sağlık profesyonellerinin eğitimi, etik standartların güncellenmesi, veri gizliliği ve altyapı yatırımları gibi alanlarda yeni zorlukları da beraberinde getirmektedir. Gelecekte kişiselleştirilmiş tıbbın yaygınlaşması için disiplinlerarası iş birliği, hasta katılımının artırılması, veri güvenliği protokollerinin güçlendirilmesi ve sağlık sistemlerinin adaptasyonu kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, biyokimya ve biyoinformatik alanındaki gelişmelerin klinik uygulamalara hızlı ve güvenli bir şekilde aktarılması, sağlık hizmetlerinin kalitesini ve etkinliğini önemli ölçüde artıracaktır.

SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Kişiselleştirilmiş tıp, biyokimya biliminin sunduğu moleküler ve genetik verilerle klinik uygulamalar arasında köprü kurarak modern sağlık hizmetlerini dönüştürmektedir. Genetik varyasyonların, biyobelirteçlerin ve omik teknolojilerin entegrasyonu, hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde bireysel farklılıkların dikkate alınmasını sağlamış; böylece daha etkili ve güvenli tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımıştır.

Bu yaklaşım, özellikle kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve nörolojik hastalıklar gibi karmaşık hastalıklarda tedavi yanıtının optimize edilmesini mümkün kılmıştır. Farmakogenomik ve biyoinformatik alanlarındaki gelişmeler, kişiye özgü tedavilerin planlanmasında önemli araçlar olarak kullanılmaktadır.

Bununla birlikte, kişiselleştirilmiş tıbbın yaygınlaşması; etik, yasal ve sosyal boyutlarda yeni sorumluluklar getirmekte, veri gizliliği, genetik ayrımcılık ve sağlık hizmetlerine erişim eşitsizliği gibi sorunların çözümünü gerektirmektedir. Gelecekte, yapay zekâ destekli analizler, gen düzenleme teknolojileri ve multi-omik entegrasyonlarla bu alan daha da gelişecek; ancak bu süreçte disiplinlerarası iş birliği ve hasta merkezli yaklaşımlar kritik öneme sahip olacaktır.

Sonuç olarak, biyokimyanın kişiselleştirilmiş tıptaki yükselişi, sağlık hizmetlerinin kalitesini artıran ve bireylerin yaşam kalitesini iyileştiren devrim niteliğinde bir dönüşümün habercisidir. Bu alanda yapılacak bilimsel araştırmalar ve teknolojik yenilikler, tıbbın geleceğini şekillendirmeye devam edecektir.

Kaynaklar

- Aronson, J. K., Ferner, R. E. (2017). Biomarkers—a general review. *Current protocols in pharmacology*, 76(1), 9-23.
- Aslam, B., Basit, M., Nisar, M. A., Khurshid, M., Rasool, M. H. (2016). Proteomics: technologies and their applications. *Journal of chromatographic science*, 1-15.
- Barbiero, P., Vinas Torne, R., Lió, P. (2021). Graph representation forecasting of patient's medical conditions: toward a digital twin. *Frontiers in genetics*, 12, 652907.
- Barr, A. J. (2018). The biochemical basis of disease. *Essays in biochemistry*, 62(5), 619-642.
- Baskın, Y. (2007). Tıpta teknolojik gelişimin neden olduğu kavram değişimleri: Kişiselleştirilmiş Tıp. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 64(2), 54-59
- Basu, S., Bose, C., Ojha, N., Das, N., Das, J., Pal, M., Khurana, S. (2015). Evolution of bacterial and fungal growth media. *Bioinformation*, 11(4), 182.
- Blennow, K., Hampel, H., Weiner, M., Zetterberg, H. (2010). Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(3), 131-144.
- Brown, T. A. (2017). *Genomes 5* (5th ed.). Garland Science.
- Calcaterra, V., Pagani, V., Zuccotti, G. (2023). Digital twin: a future health challenge in prevention, early diagnosis and personalisation of medical care in paediatrics. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(3), 2181.
- Chang-Claude, J., Andrieu, N., Rookus, M., Brohet, R., Antoniou, A. C., Peock, S., Easton, D. F. (2007). Age at menarche and menopause and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 16(4), 740-746.
- Collins, F. S., Varmus, H. (2015). A new initiative on precision medicine. *New England journal of medicine*, 372(9), 793-795.
- Couch, F. J., Johnson, M. R., Rabe, K. G., Brune, K., De Andrade, M., Goggins, M., Hruban, R. H. (2007). The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 16(2), 342-346.
- Debnath, M., Prasad, G. B., Bisen, P. S. (2009). Omics technology. In *molecular diagnostics: Promises and Possibilities* (pp. 11-31). Dordrecht: Springer Netherlands.
- Diamandis, E. P. (2010). Cancer biomarkers: can we turn recent failures into success?. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(19), 1462-1467.

- Diekman, E. F., Ferdinandusse, S., Van Der Pol, L., Waterham, H. R., Ruijter, J. P., Ijlst, L., Visser, G. (2015). Fatty acid oxidation flux predicts the clinical severity of VLCAD deficiency. *Genetics in Medicine*, 17(12), 989-994.
- Doudna, J. A., Charpentier, E. (2014). The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*, 346(6213), 1258096.
- Eisen, A., Lubinski, J., Klijn, J., Moller, P., Lynch, H. T., Offit, K., Narod, S. A. (2005). Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *Journal of clinical oncology*, 23(30), 7491-7496.
- Esteva, A., Robicquet, A., Ramsundar, B., Kuleshov, V., DePristo, M., Chou, K., Dean, J. (2019). A guide to deep learning in healthcare. *Nature medicine*, 25(1), 24-29.
- FDA. (2024). *Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling*. Erişim tarihi: 26 Temmuz 2025, <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>
- Ference, B. A., Graham, I., Tokgozoglu, L., Catapano, A. L. (2018). Impact of lipids on cardiovascular health: JACC health promotion series. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(10), 1141-1156.
- Firth, C., Lipkin, W. I. (2013). The genomics of emerging pathogens. *Annual review of genomics and human genetics*, 14(1), 281-300.
- Fong, P. C., Boss, D. S., Yap, T. A., Tutt, A., Wu, P., Mergui-Roelvink, M., De Bono, J. S. (2009). Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *New England Journal of Medicine*, 361(2), 123-134.
- Genin, E., Hannequin, D., Wallon, D., Sleegers, K., Hiltunen, M., Combarros, O., Campion, D. (2011). APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Molecular psychiatry*, 16(9), 903-907.
- Ginsburg, G. S., Phillips, K. A. (2018). Precision medicine: from science to value. *Health affairs*, 37(5), 694-701.
- Ginsburg, G. S., & Willard, H. F. (2009). Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Translational research*, 154(6), 277-287.
- Goodwin, S., McPherson, J. D., McCombie, W. R. (2016). Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nature reviews genetics*, 17(6), 333-351.
- Gymrek, M., McGuire, A. L., Golan, D., Halperin, E., Erlich, Y. (2013). Identifying personal genomes by surname inference. *Science*, 339(6117), 321-324.
- Hamburg, M. A., Collins, F. S. (2010). The path to personalized medicine. *New England Journal of Medicine*, 363(4), 301-304.

- Hasin, Y., Seldin, M., Lusi, A. (2017). Multi-omics approaches to disease. *Genome biology*, 18(1), 83.
- Hieter, P., Boguski, M. (1997). Functional genomics: it's all how you read it. *Science*, 278(5338), 601-602.
- Huss, R. (2015). Biomarkers. In *Translational regenerative medicine* (pp. 235-241). Academic Press.
- Ideker, T., Galitski, T., Hood, L. (2001). A new approach to decoding life: systems biology. *Annual review of genomics and human genetics*, 2(1), 343-372.
- Imperiale, T. F., Ransohoff, D. F., Itzkowitz, S. H., Levin, T. R., Lavin, P., Lidgard, G. P., Berger, B. M. (2014). Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *New England Journal of Medicine*, 370(14), 1287-1297.
- Jiricny, J. (1996). Mismatch repair and cancer. *Cancer surveys*, 28, 47-68.
- Jones, J. G., Jones, J. G., Marshall, W. J., Lapsley, M., & Day, A. P. (2014). Biochemistry of articular disorders. In *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects* (pp. 636-645). Churchill Livingstone.
- Jones, P. A., Laird, P. W. (1999). Cancer-epigenetics comes of age. *Nature genetics*, 21(2), 163-167.
- Joshi, G., Kaur, R., Kaur, H. (2016). Biomarkers in cancer. *CT Institute of Pharmaceutical Sciences Jalandhar, India, lovely Professional University Phagwara, India, Copyright*.
- Kohane, I. S., Masys, D. R., Altman, R. B. (2006). The incidentalome: a threat to genomic medicine. *Jama*, 296(2), 212-215.
- Kowal-Bielecka, O., Kowal, K., Distler, O., Rojewska, J., Bodzenta-Lukaszyk, A., Michel, B. A., Sierakowski, S. (2005). Cyclooxygenase and lipoxygenase-derived eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid from patients with scleroderma lung disease: An imbalance between proinflammatory and antiinflammatory lipid mediators. *Arthritis & Rheumatism*, 52(12), 3783-3791.
- Landa, A. S., Elliott, C. (2013). From community to commodity: the ethics of pharma-funded social networking sites for physicians. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 41(3), 673-679.
- Lopez, J. (2015). Carl A. Burtis and David E. Bruns: Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Elsevier, Amsterdam, 1075 pp, ISBN 978-1-4557-4165-6. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(2), 243-243.
- Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R. A., Brannigan, B. W., Haber, D. A. (2004). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-

- cell lung cancer to gefitinib. *New England Journal of Medicine*, 350(21), 2129-2139.
- Mallal, S., Nolan, D., Witt, C., Masel, G., Martin, A. M., Moore, C., Christiansen, F. T. (2002). Association between presence of HLA-B* 5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *The Lancet*, 359(9308), 727-732.
- Mega, J. L., Close, S. L., Wiviott, S. D., Shen, L., Hockett, R. D., Brandt, J. T., Sabatine, M. S. (2009). Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *New England journal of medicine*, 360(4), 354-362.
- Meigs, J. B., Shrader, P., Sullivan, L. M., McAteer, J. B., Fox, C. S., Dupuis, J., Cupples, L. A. (2008). Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 359(21), 2208-2219.
- Mirnezami, R., Nicholson, J., Darzi, A. (2012). Preparing for precision medicine. *New England Journal of Medicine*, 366(6), 489-491.
- Mishra, V., Chanda, P., Tambuwala, M. M., Suttee, A. (2019). Personalized medicine: An overview. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*, 10(2), 290-294.
- Nicholson, J. K., Lindon, J. C., Holmes, E. (1999). 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica*, 29(11), 1181-1189.
- Pandey, A., Mann, M. (2000). Proteomics to study genes and genomes. *Nature*, 405(6788), 837-846.
- Pritchard, D. E., Moeckel, F., Villa, M. S., Housman, L. T., McCarty, C. A., McLeod, H. L. (2017). Strategies for integrating personalized medicine into healthcare practice. *Personalized medicine*, 14(2), 141-152.
- Relling, M. V., Evans, W. E. (2015). Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*, 526(7573), 343-350.
- Roden, D. M., Wilke, R. A., Kroemer, H. K., Stein, C. M. (2011). Pharmacogenomics: the genetics of variable drug responses. *Circulation*, 123(15), 1661-1670.
- Schwartz, P. J., Stramba-Badiale, M., Crotti, L., Pedrazzini, M., Besana, A., Bosi, G., Spazzolini, C. (2009). Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*, 120(18), 1761-1767.
- Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamon-de, A., Norton, L. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England journal of medicine*, 344(11), 783-792.
- Strimbu, K., Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers?. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 5(6), 463-466.

- Tekpınar, L., Erdem, R. (2019). Kişiselleştirilmiş Tip ve Genom Araştırmalarının Sağlık Çıktıları Bağlamında Değerlendirilmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 22(4), 843-862.
- Thibodeau, S. N., Bren, G., Schaid, D. (1993). Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*, 260(5109), 816-819.
- Topol, E. (2019). *Deep medicine: how artificial intelligence can make healthcare human again*. Hachette UK.
- Tripathi, V., Edrisi, S. A., Chen, B., Gupta, V. K., Vilu, R., Gathergood, N., Abhilash, P. C. (2017). Biotechnological advances for restoring degraded land for sustainable development. *Trends in biotechnology*, 35(9), 847-859.
- Turnbull, C., Hodgson, S. (2005). Genetic predisposition to cancer. *Clinical medicine*, 5(5), 491-498.
- Walt, D. R. (2000). Bead-based fiber-optic arrays. *Science*, 287(5452), 451-452.
- Wolf, S. M., Lawrenz, F. P., Nelson, C. A., Kahn, J. P., Cho, M. K., Clayton, E. W., Wilfond, B. S. (2008). Managing incidental findings in human subjects research: analysis and recommendations. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 36(2), 219-248.
- Yuan, B. (2022). What personalized medicine humans need and way to it also on the practical significance and Scientific Limitations of Precision Medicine. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 927-942.
- Zhang, W., Li, F., Nie, L. (2010). Integrating multiple 'omics' analysis for microbial biology: application and methodologies. *Microbiology*, 156(2), 287-301.
- Zhou, S. F. (2009). Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clinical pharmacokinetics*, 48(12), 761-804.