

KLİNİK BİYOKİMYADA YENİ NESİL YAKLAŞIMLAR:

BİYOBELİRTEÇLER,
HESAPLANABİLİR İNDEKSLER VE
YAPAY ZEKA

EDİTÖR:
SERAP ÖZER YAMAN



BİDGE Yayınları

**Klinik Biyokimyada Yeni Nesil Yaklaşımlar: Biyobelirteçler,
Hesaplanabilir İndeksler ve Yapay Zeka**

Editör: SERAP ÖZER YAMAN

ISBN: 978-625-8821-64-2

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2026-06-25

BİDGE Yayınları

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

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



ÖNSÖZ

Tıp ve sağlık bilimlerinde yaşanan hızlı teknolojik gelişmeler, hastalıkların tanı, izlem ve tedavi süreçlerinde kullanılan biyobelirteçlerin kapsamını önemli ölçüde genişletmiştir. Geleneksel laboratuvar parametrelerinin ötesine geçen yeni nesil biyobelirteçler, hesaplanabilir indeksler ve yapay zekâ destekli karar sistemleri, günümüzde klinik karar verme süreçlerinin ayrılmaz bir parçası hâline gelmiştir.

Bu kitap, tıbbi biyokimya ve laboratuvardaki güncel gelişmeleri farklı bakış açılarıyla ele alan, alanında uzman akademisyenlerin katkılarıyla hazırlanmış özgün bölümlerden oluşmaktadır. Kitapta; demir metabolizmasının biyokimyasal temelleri ve demir eksikliği anemisinde çinko protoporfirinin tanısai değeri, rutin laboratuvar parametrelerinden elde edilen inflamatuvar, metabolik ve hibrit biyobelirteçlerin klinik kullanım alanları ile yapay zekâ ve derin öğrenme tabanlı yaklaşımların tiroid hastalıklarının tanısındaki güncel uygulamaları ayrıntılı olarak ele alınmaktadır. Böylece eser, klasik biyokimyasal mekanizmalar ile dijital sağlık teknolojilerini aynı çatı altında buluşturan bütüncül bir yaklaşım sunmaktadır.

Kitap boyunca yalnızca mevcut bilgi birikiminin aktarılması değil; aynı zamanda gelecekte laboratuvar tıbbını şekillendirecek yenilikçi teknolojilerin, hesaplanabilir biyobelirteçlerin ve yapay zeka tabanlı klinik karar destek sistemlerinin sağlık hizmetlerine olası katkıları da değerlendirilmiştir. Bu yönüyle eser, temel bilimler ile klinik uygulamalar arasında güçlü bir köprü kurmayı amaçlamaktadır.

Bu eserin ortaya çıkmasında emeği geçen tüm değerli bölüm yazarlarına ve yayın sürecindeki katkılarından dolayı Bidge Yayınevine içtenlikle teşekkür ederim.

Doç. Dr. Serap ÖZER YAMAN
Trabzon Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AbD

İÇİNDEKİLER

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE ÇİNKOPROTOPORFİRİN .. 1

MERVE KILIÇ

ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND DEEP LEARNING
APPROACHES FOR THYROID DISEASE DIAGNOSIS:
CURRENT ADVANCES, CHALLENGES, AND FUTURE
DIRECTIONS 18

MUZAFFER KATAR

HESAPLANABİLİR BİYOBELİRTEÇLER: RUTİN
LABORATUVAR PARAMETRELERİNDEN TÜRETİLEN
İNFLAMATUVAR, METABOLİK VE HİBRİT İNDEKSLER ..34

ÖZGÜR ÇATALKILIÇ, MÜŞERREF HİLAL ŞEHİTOĞLU

BÖLÜM 1

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE ÇİNKO PROTOPORFİRİN

MERVE KILIÇ¹

Giriş

Demir eksikliği anemisi (DEA), dünya genelinde en yaygın görülen hematolojik hastalık olup özellikle kadınlar, çocuklar ve gebelerde yüksek prevalans göstermektedir (B et al., 2008). Küresel düzeyde yaklaşık 1,5–2 milyar insanın demir eksikliğinden etkilendiği ve bu durumun toplum sağlığı üzerinde ciddi bir yük oluşturduğu bildirilmektedir (Lopez et al., 2016). Demir, hemoglobinin sentezinde temel rol oynayan bir eser element olup oksijen taşınması, hücresel enerji üretimi ve enzimatik reaksiyonlar için vazgeçilmezdir (Camaschella, 2019). Bu nedenle demir eksikliği yalnızca eritropoezi değil, aynı zamanda çok sayıda metabolik ve fizyolojik süreci etkileyen sistemik bir bozukluk olarak değerlendirilmektedir (Ganz & Nemeth, 2015).

Geleneksel tanı yaklaşımında ferritin, serum demiri ve transferrin saturasyonu gibi parametreler kullanılmakla birlikte, bu biyobelirteçlerin bazı klinik durumlarda sınırlılıkları bulunmaktadır

¹ Öğr. Gör., Doğuş Üniversitesi Meslek Yüksekokulu, Anestezi, İstanbul/Türkiye
, ORCID ID: 0000-0003-2351-2511, mersah06@gmail.com

(Cappellini et al., 2020). Özellikle inflamasyon, enfeksiyon ve kronik hastalıklarda ferritin düzeyinin akut faz reaktanı olarak yükselmesi, demir eksikliğinin doğru değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır (Kassebaum, 2016). Bu nedenle son yıllarda demir eksikliğinin daha erken ve daha doğru saptanmasını sağlayabilecek yeni biyobelirteçlere olan ilgi artmıştır.

ZnPP, hem sentezi sırasında demir yerine çinko iyonunun protoporfirin halkasına bağlanması sonucu oluşan bir bileşik olup demir eksikliğinin erken dönem göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir (Camaschella, 2019).

ZnPP düzeyindeki artış, demirin hem sentezinde yeterince kullanılmadığını doğrudan yansıttığı için klasik demir parametrelerine kıyasla daha spesifik bilgiler sunabilmektedir (Ganz & Nemeth, 2015). Bu nedenle ZnPP, özellikle fonksiyonel demir eksikliği ve erken evre demir eksikliği anemisinin tanısında önemli bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır (Camaschella, 2019).

Bu kitap bölümü, demir eksikliği anemisinin patofizyolojisi, demir metabolizmasının temel mekanizmaları ve ZnPP biyokimyasal temeli ile tanısal önemi ele alınacaktır.

Demir Metabolizmasının Biyokimyasal Temelleri

Demirin Fizyolojik Fonksiyonları

Demir, organizmada birçok temel biyolojik süreçte rol oynayan ve yaşam için vazgeçilmez olan bir eser elementtir (Camaschella, 2015, 2019). Vücuttaki demirin büyük bir kısmı hemoglobin yapısında bulunur ve bu durum demirin en önemli işlevlerinden birinin oksijen taşınması olduğunu ortaya koymaktadır (Ganz & Nemeth, 2015).

Hemoglobinin yapısında yer alan Fe^{2+} iyonu, oksijen molekülünü geri dönüşümlü olarak bağlayarak akciğerlerden

dokulara taşınmasını sağlar. Bu mekanizma, hücresel düzeyde aerobik metabolizmanın devamı açısından kritik öneme sahiptir (Lopez et al., 2016).

Kas dokusunda bulunan miyogloblin ise oksijenin depolanmasında görev alır ve özellikle artan enerji ihtiyacı durumlarında oksijenin hızlı şekilde kullanılmasına katkı sağlar (Cappellini et al., 2020).

Demirin fonksiyonları yalnızca oksijen taşınması ile sınırlı değildir. Mitokondriyal elektron transport zincirinde görev alan sitokromlar ve demir-kükürt proteinleri, enerji üretiminin temel basamaklarında yer alır. Bu sistem sayesinde ATP üretimi gerçekleştirilir ve hücresel enerji dengesi korunur (Camaschella, 2013, 2019).

Bu nedenle demir eksikliği durumunda yalnızca oksijen taşınması değil, aynı zamanda enerji üretimi de olumsuz etkilenir. Bunun klinik yansıması çoğu zaman halsizlik ve performans düşüklüğü şeklinde ortaya çıkar (Camaschella, 2019; Cappellini et al., 2020).

Demirin bir diğer önemli rolü, DNA sentezinde görev alan enzim sistemlerinde kofaktör olarak yer almasıdır. Özellikle ribonükleotid redüktaz enzimi, hücre proliferasyonu açısından kritik olup demire bağımlı şekilde çalışmaktadır (Ganz & Nemeth, 2015).

Bu nedenle demir eksikliği, hızlı bölünen hücrelerde daha belirgin etkiler oluşturur. Kemik iliğinde bulunan eritroid progenitör hücreler bu duruma en duyarlı hücreler arasında yer alır ve sonuçta eritropoez süreci doğrudan etkilenir (Cappellini et al., 2020).

Demir Emilimi

Demir emilimi, organizmanın demir dengesini sürdürebilmesi açısından oldukça hassas şekilde düzenlenen bir süreçtir ve başlıca duodenumda gerçekleşmektedir (Camaschella,

2019). Bu süreç yalnızca diyetle alınan demir miktarına bağlı olmayıp, aynı zamanda vücudun mevcut demir depoları ve eritropoetik aktivitesi tarafından da belirlenmektedir (Ganz & Nemeth, 2015).

Diyette bulunan demir iki farklı formda yer almaktadır: heme ve non-heme demir (Lopez et al., 2016). Heme demir hayvansal kaynaklı olup bağırsaklardan daha yüksek verimle emilirken, non-heme demir bitkisel kaynaklıdır ve emilebilmesi için kimyasal dönüşüme ihtiyaç duymaktadır (Cappellini et al., 2020).

Non-heme demir genellikle Fe^{3+} formunda bulunur ve emilebilmesi için Fe^{2+} formuna indirgenmesi gerekmektedir (Camaschella, 2020). Bu indirgenme işlemi bağırsak epitel hücrelerinde gerçekleşir ve ardından demir, divalent metal transporter 1 (DMT1) aracılığıyla enterosit içine alınır (Ganz & Nemeth, 2015).

Enterosit içine alınan demir ya ferritin formunda geçici olarak depolanır ya da ferroportin aracılığıyla dolaşıma verilir (Lopez et al., 2016). Bu aşamada ferroportin, demirin bağırsaktan kana geçişini sağlayan temel taşıyıcı protein olarak görev yapmaktadır (Cappellini et al., 2020).

Demir emiliminin en önemli düzenleyicisi olan hepsidin hormonu, ferroportin üzerinden demir çıkışını kontrol ederek sistemik demir dengesini sağlamaktadır (Ganz, 2004).

Demir eksikliği durumunda hepsidin düzeyi azalır ve bu durum bağırsaktan demir emiliminin artmasına neden olur (Weiss & Ganz, 2024). Buna karşılık inflamasyon veya demir fazlalığında hepsidin artışı, demir emilimini baskılamaktadır (Lopez et al., 2016).

Beslenme faktörleri de demir emilimini önemli ölçüde etkilemektedir. Özellikle askorbik asit, non-heme demirin indirgenmesini kolaylaştırarak emilimini artırırken; fitatlar ve

polifenoller gibi bileşenler demir emilimini azaltabilmektedir (Ganz & Nemeth, 2015; Tawfik et al., 2024).

Demir emilimi, diyet, bağırsak fonksiyonu ve hormonal düzenleme mekanizmalarının birlikte etkilediği kompleks bir süreçtir ve bu sistemdeki bozukluklar demir eksikliğinin gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Camaschella, 2019).

Demirin Taşınması ve Depolanması

Emilen demirin organizma içinde güvenli ve etkin şekilde kullanılabilmesi, taşınma ve depolama mekanizmalarının koordineli çalışmasına bağlıdır (Andrews, 2000).

Serbest demir yüksek reaktiviteye sahip olduğu için hücreler açısından potansiyel olarak toksiktir ve bu nedenle plazmada büyük oranda proteinlere bağlı halde bulunur (Aisen, 2001).

Transferrin, demirin dolaşımdaki temel taşıyıcı proteini olup, Fe^{3+} iyonlarını bağlayarak güvenli taşınmasını sağlar (Ponka, 1999). Transferrin-demir kompleksi, özellikle kemik iliğinde eritropoez için gerekli hücrelere taşınır ve hücre yüzeyindeki transferrin reseptörleri aracılığıyla hücre içine alınır (Andrews, 2000).

Hücre içine alınan demir, metabolik süreçlerde kullanılmak üzere serbest bırakılır ya da ferritin içerisinde depolanır (Aisen, 2001). Ferritin, demirin toksik etkilerinden korunmasını sağlarken aynı zamanda gerektiğinde hızlı şekilde mobilize edilmesine olanak tanır (Arosio et al., 2024).

Uzun süreli demir birikimi durumunda ferritin kapasitesinin aşılması ile birlikte hemosiderin oluşumu gözlemlenebilir (Worwood & Cook, 1979). Hemosiderin, ferritine göre daha az mobil olup genellikle demir yüklenmesi durumlarında ortaya çıkar (Ponka, 1999). Demir metabolizmasının önemli bir bileşeni de geri dönüşüm mekanizmasıdır (Ganz, 2004).

Yaşlanan eritrositlerin makrofajlar tarafından yıkımı sonucu açığa çıkan demir, yeniden dolaşıma kazandırılarak kullanılır (Andrews, 2000). Bu süreç, organizmanın demir ihtiyacının büyük bir kısmının yeniden kullanım yoluyla karşılanmasını sağlar (Ponka, 1999).

Sonuç olarak demirin taşınması ve depolanması, organizmanın demir homeostazını koruyabilmesi için hayati öneme sahip, dinamik ve çok katmanlı bir sistemdir (Yiannikourides & Latunde-Dada, 2019).

Demir Eksikliği Anemisi: Tanım ve Patofizyoloji

Demir eksikliği anemisi, organizmada toplam demir miktarının ve daha önemlisi eritropoez sırasında kullanılabilir demirin, hemoglobin sentezini sürdürecekt düzeyin altına inmesiyle ortaya çıkan bir anemi tablosudur (Camaschella, 2019).

Bu nedenle demir eksikliği anemisi yalnızca demir miktarındaki azalma ile sınırlı bir durum olarak değerlendirilmemelidir; demirin emilimi, taşınması, hücre içine alınması, mitokondriye ulaştırılması ve hem sentezine katılması süreçlerinin bütüncül bir bozulması olarak ele alınmalıdır (Weiss & Ganz, 2024). Klinik yansıma, eritrositlerin hemoglobin içeriğinin azalması ve giderek küçülmesi ile karakterizedir ve tipik olarak mikrositer, hipokrom anemi tablosu ile kendini gösterir (Lopez et al., 2016). Bununla birlikte bu morfolojik değişiklikler, patofizyolojik sürecin geç bulgularıdır; biyokimyasal bozulmalar çoğu zaman daha erken dönemde başlamaktadır.

Demir eksikliği genellikle kademeli ilerleyen bir süreçtir ve üç temel evrede incelenir (Cappellini et al., 2020). İlk evrede demir depoları tükenir ve ferritin düzeyi azalır; bu aşamada hemoglobin düzeyi normal sınırlar içinde kalabilir (Camaschella, 2019).

İkinci evrede dolaşımdaki kullanılabilir demir azalır, transferrin saturasyonu düşer ve kemik iliğine ulaşan demir miktarı kısıtlanır; bu durum “demir kısıtlı eritropoez” olarak tanımlanır. Son evrede ise hem sentezi belirgin şekilde bozulur, eritrositlerin hemoglobinleşmesi yetersiz hale gelir ve klinik anemi gelişir (Camaschella, 2019; Cappellini et al., 2020; Weiss & Ganz, 2024). Bu aşamalı ilerleyiş, demir eksikliğinin yalnızca depo azalması değil, giderek derinleşen fonksiyonel bir yetersizlik olduğunu ortaya koymaktadır.

Patofizyolojinin merkezinde hem sentezindeki aksama yer almaktadır (Camaschella, 2015). Eritroid hücreler, yüksek hemoglobin üretim gereksinimleri nedeniyle demire en bağımlı hücre gruplarından biridir (Ganz & Nemeth, 2015). Demir yetersizliğinde hem sentezi azalır, eritroblastların hemoglobinleşmesi gecikir ve dolaşıma daha küçük hacimli, düşük hemoglobin içerikli eritrositler verilir (Lopez et al., 2016).

Bu süreç, yalnızca eritrosit sayısını değil, aynı zamanda eritrositlerin fonksiyonel kalitesini de belirgin biçimde azaltmaktadır.

Kemik iliği düzeyinde demir eksikliği, eritroid hücreler üzerinde hem yapısal hem de metabolik baskı oluşturur. Hem sentezi için gerekli substrat eksikliği eritroblast olgunlaşmasını geciktirirken, demire bağımlı enzim sistemlerinin yetersizliği hücre proliferasyonunu sınırlar. Demirin DNA sentezi, mitokondriyal fonksiyon ve hücresel büyümedeki rolü göz önüne alındığında, bu eksiklik eritropoezin tüm aşamalarını etkilemektedir (Camaschella, 2019; Cappellini et al., 2020).

Demir eksikliğinin etkileri eritroid seri ile sınırlı değildir (Ganz, 2013).

Mitokondriyal elektron transport zincirinde görev alan demir içeren proteinlerin yetersizliği, oksidatif fosforilasyonu bozarak ATP üretimini azaltır (Camaschella, 2019).

Bu biyokimyasal bozulma klinik olarak halsizlik, egzersiz intoleransı ve performans düşüklüğü şeklinde kendini gösterir (Lopez et al., 2016).

Hemoglobin düzeyinin azalmasına bağlı olarak doku oksijenlenmesi düşer ve sistemik kompensatuvar mekanizmalar devreye girer (Cappellini et al., 2020).

Kardiyak debinin artması, solunum hızının yükselmesi ve periferik oksijen ekstraksiyonunun artması bu yanıtlar arasında yer alır (Martín et al., 2026).

Ancak bu adaptasyonlar sınırlıdır ve demir eksikliği derinleştikçe klinik bulgular belirgin hale gelir.

Demir eksikliğin değerlendirilmesinde önemli bir nokta, depo demir düzeyi ile eritroid hücre düzeyindeki fonksiyonel demir yeterliliğinin her zaman paralel olmamasıdır (Tawfik et al., 2024). Ferritin depo demirini yansıtırken, eritropoez için kritik olan parametre hem sentezine katılabilen biyoyararlanımlı demirdir (Arosio et al., 2024).

Bu ayrım, demir eksikliğinin daha doğru değerlendirilmesinde yeni biyobelirteçlerin önemini ortaya koymaktadır.

Demir Eksikliğinde Hem Sentez Bozukluğu ve Çinko Protoporfirine Geçiş

Hem sentezi, eritroid hücrelerde yoğun olarak gerçekleşen ve demir metabolizmasının en kritik çıktılarından birini oluşturan, mitokondri ve sitozol arasında organize olmuş çok basamaklı bir biyokimyasal süreçtir (Ponka, 1999). Bu süreçte glisin ve süksinil-KoA'dan başlayan reaksiyonlar zinciri sonucunda protoporfirin IX

halkası oluşmakta ve son basamakta ferroşelataz enzimi aracılığıyla bu halkaya ferroz demirin (Fe^{2+}) yerleştirilmesiyle hem molekülü sentezlenmektedir (Aisen, 2001).

Bu terminal basamak, hem sentezinin en kritik kontrol noktalarından biri olup, yeterli miktarda biyoyararlanımlı demirin bulunmasını gerektirmektedir. Demir eksikliği durumunda ise eritroid hücreye ulaşan demir miktarı azalmakta ve bu durum ferroşelataz enziminin normal substratı olan Fe^{2+} yerine alternatif metal iyonlarını kullanmasına neden olabilmektedir (Kulik-Rechberger & Dubel, 2024).

Bu koşullar altında ferroşelataz enzimi, protoporfirin IX halkasına çinko (Zn^{2+}) iyonunu yerleştirebilmekte ve böylece ZnPP oluşmaktadır. ZnPP oluşumu, demir eksikliğinin yalnızca sistemik değil, doğrudan eritroid hücre düzeyindeki biyokimyasal yansımaları temsil etmektedir (Akkermans et al., 2017)

ZnPP üretimi, hem sentezinin aksadığını gösteren erken bir olay olması açısından dikkat çekicidir (Labbé, Vreman, et al., 1999). Bu nedenle hemoglobin düzeyleri henüz normal sınırlar içerisinde olsa bile, eritroid hücrelerde demir kullanımının bozulduğu durumlarda ZnPP düzeylerinde artış gözlenebilmektedir. Bu özellik, ZnPP'yi klasik hematolojik parametrelerden daha erken değişiklik gösterebilen bir biyobelirteç haline getirmektedir (Leventi et al., 2021).

Demir eksikliğinde ZnPP oluşumunun artması, yalnızca demir eksikliğinin varlığını değil, aynı zamanda hem sentezine katılabilen fonksiyonel demirin yetersizliğini de ortaya koymaktadır. Bu yönüyle ZnPP, “demir var mı?” sorusundan çok “demir kullanılabilir mi?” sorusuna yanıt veren bir parametre olarak değerlendirilmektedir (Akkermans et al., 2017).

Bunun yanı sıra ZnPP oluşumu, eritropoez sürecinin kalite kontrol mekanizmaları hakkında da önemli bilgiler sunmaktadır

(Ponka, 1999). Eritroid hücreler, yeterli hem sentezi gerçekleştiremediklerinde fonksiyonel kapasitesi düşük eritrositler üretmekte ve bu durum dolaşımdaki eritrositlerin oksijen taşıma kapasitesini azaltmaktadır (Lopez et al., 2016) .

Demir eksikliğinin ilerlemesi ile birlikte hem sentezindeki aksama daha belirgin hale gelmekte ve ZnPP birikimi artmaktadır. Bu birikim, eritrositlerin yaşam süresi boyunca korunmakta ve böylece ZnPP düzeyi, eritrositin üretildiği dönemdeki demir durumuna dair retrospektif bir bilgi sunmaktadır (Aisen, 2001; Labbé & Dewanji, 2004).

ZnPP oluşumunun yalnızca mutlak demir eksikliği ile sınırlı olmadığı da bilinmektedir (Camaschella, 2019). Fonksiyonel demir eksikliği durumlarında, yani demir depoları yeterli olsa bile eritroid hücrelere ulaşan demirin kısıtlı olduğu durumlarda da ZnPP düzeylerinde artış gözlenebilmektedir (Ganz & Nemeth, 2006). Bu durum, ZnPP'nin klinik kullanımını daha da değerli hale getirmektedir.

Sonuç olarak ZnPP oluşumu, demir eksikliği anemisinin patofizyolojisinde merkezi bir rol oynayan, eritroid hücre düzeyinde hem sentezinin aksadığını doğrudan gösteren biyokimyasal bir mekanizmayı temsil etmektedir.

Çinko Protoporfirin Biyokimyasal Özellikleri

Hem sentezinde meydana gelen bu bozulmalar, eritroid hücre içerisinde ölçülebilir biyokimyasal ürünlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır ve bu ürünlerin başında ZnPP gelmektedir (Labbé, Dewanji, et al., 1999). ZnPP, yapısal olarak hem molekülüne benzemekle birlikte, merkezinde demir yerine çinko iyonu bulunması nedeniyle fonksiyonel açıdan farklılık göstermektedir (Aisen, 2001).

ZnPP'nin en dikkat çekici özelliklerinden biri, oluştuğu andan itibaren eritrosit içerisinde stabil bir şekilde kalmasıdır. Eritrositlerin çekirdeksiz yapısı ve sınırlı metabolik kapasitesi nedeniyle, hücre içerisinde oluşan ZnPP sonradan düzeltilmemekte ve eritrositin yaşam süresi boyunca korunmaktadır. Bu durum, ZnPP'nin eritrositin oluştuğu döneme ait demir durumunu yansıtan güvenilir bir biyobelirteç olmasını sağlamaktadır (Labbé, Dewanji, et al., 1999; Labbé & Dewanji, 2004; Outten & O'Halloran, 2001).

ZnPP büyük ölçüde eritrosit içerisinde bulunmakta olup, plazmadaki serbest ZnPP düzeyi oldukça düşüktür (Labbé, Dewanji, et al., 1999). Bu nedenle klinik ölçümler genellikle eritrosit bazlı yapılmakta ve ZnPP/heme oranı şeklinde ifade edilmektedir (Andrews, 2000). Bu oran, hem sentezinin etkinliğini değerlendirmede daha anlamlı bir parametre olarak kabul edilmektedir (Camaschella, 2019).

ZnPP'nin biyokimyasal davranışı, demir metabolizmasının fonksiyonel boyutunu anlamada önemli ipuçları sunmaktadır. Ferritin depo demirini, transferrin saturasyonu dolaşımdaki demiri yansıtırken, ZnPP doğrudan eritroid hücre düzeyinde hem sentezine katkı sağlar (Akkermans et al., 2017; Outten & O'Halloran, 2001).

Bununla birlikte ZnPP'nin tamamen spesifik bir belirteç olmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır (Labbé & Dewanji, 2004). Kurşun maruziyeti, ferroşelataz enzim aktivitesinin baskılanması ve porfirin metabolizması bozuklukları gibi durumlar da ZnPP düzeylerinde artışa neden olabilmektedir. Bu nedenle ZnPP değerlerinin klinik yorumlanması mutlaka diğer laboratuvar bulguları ile birlikte yapılmalıdır (Aisen, 2001).

ZnPP'nin bir diğer önemli özelliği, kısa süreli biyokimyasal değişimlerden etkilenmemesidir. Ferritin ve serum demiri gibi parametreler hızlı değişiklik gösterebilirken, ZnPP eritrosit yaşam

süresi boyunca stabil kaldığı için daha uzun dönemli demir durumunu yansıtmaktadır (Ganz & Nemeth, 2015).

Çinko Protoporfirin Klinik Önemi

ZnPP'nin klinik önemi, özellikle klasik demir parametrelerinin sınırlı kaldığı durumlarda daha belirgin hale gelmektedir Ferritin, demir eksikliğinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerden biri olmasına rağmen, akut faz reaktanı olması nedeniyle inflamasyon varlığında yanlış yüksek sonuçlar verebilmektedir.

Bu bağlamda ZnPP, eritroid hücre düzeyinde hem sentezine katılabilen demiri yansıttığı için önemli bir tamamlayıcı biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır Özellikle inflamatuvar durumlarda, ferritin normal veya yüksek olmasına rağmen ZnPP düzeyinin artmış olması, fonksiyonel demir eksikliğini düşündürebilmektedir (Cappellini et al., 2020).

ZnPP'nin hemogloblin düşmeden önce artış göstermesi, erken tanı açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır Bu özellik, özellikle risk altındaki bireylerde demir eksikliğinin erken dönemde saptanmasına olanak tanımaktadır (Camaschella, 2019).

Literatürde ZnPP'nin tanısal performansının, ferritin ve transferrin saturasyonu ile değerlendirildiğinde arttığı gösterilmiştir Bu kombinasyon hem depo demiri hem de fonksiyonel demir kullanımını birlikte değerlendirme imkânı sunmaktadır (Akkermans et al., 2017).

Sonuç olarak ZnPP, demir eksikliğinin yalnızca varlığını değil, aynı zamanda eritroid hücre düzeyindeki etkilerini de ortaya koyan önemli bir biyobelirteç olup, modern tanı yaklaşımlarında giderek daha fazla yer bulmaktadır.

Sonuç

Demir eksikliği anemisi, yalnızca hemoglobin düzeylerinde azalma ile sınırlı olmayan; demir metabolizmasının emilim, taşınma, depolanma ve kullanım basamaklarının tümünü etkileyen kompleks bir biyokimyasal süreç olarak değerlendirilmelidir. Bu çok yönlü yapı, hastalığın tanı ve takibinde tek bir parametreye dayalı yaklaşımın yetersiz kalabileceğini göstermektedir (Kulik-Rechberger & Dubel, 2024).

Klasik demir göstergeleri arasında yer alan ferritin ve transferrin saturasyonu, demir durumunun değerlendirilmesinde önemli olmakla birlikte, özellikle inflamatuvar süreçlerin eşlik ettiği durumlarda yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir (Arosio et al., 2024; Kawabata, 2019). Bu durum, eritroid hücre düzeyinde demir kullanımını daha doğrudan yansıtan biyobelirteçlere olan ihtiyacı artırmaktadır.

Bu bağlamda ZnPP, hem sentezindeki aksamının eritroid hücre düzeyindeki yansımaları ortaya koyması açısından dikkat çekici bir parametredir. ZnPP'nin demir eksikliğinin erken evrelerinde artış göstermesi ve eritrosit yaşam süresi boyunca stabil kalması, onu tanısal açıdan değerli bir biyobelirteç haline getirmektedir. Ayrıca ZnPP, yalnızca mutlak demir eksikliğini değil, fonksiyonel demir yetersizliğini de yansıtabilmesi açısından klinik değerlendirmede tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir (Akkermans et al., 2017; Labbé & Dewanji, 2004; Outten & O'Halloran, 2001).

Sonuç olarak demir eksikliği anemisinin değerlendirilmesinde, klasik parametrelerin yanı sıra ZnPP gibi fonksiyonel biyobelirteçlerin birlikte kullanılması, tanısal doğruluğu artırmakta ve hastalığın daha erken evrede saptanmasına olanak sağlamaktadır. Bu yaklaşım, demir metabolizmasının daha bütüncül değerlendirilmesine katkıda bulunarak klinik yönetimde daha etkin ve hedefe yönelik stratejilerin geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır.

Kaynakça

- Aisen, P. (2001). Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 33(10), 940–959. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(01\)00063-2](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(01)00063-2)
- Akkermans, M. D., Vreugdenhil, M., Hendriks, D. M., van den Berg, A., Schweizer, J. J., van Goudoever, J. B., & Brus, F. (2017). Iron Deficiency in Inflammatory Bowel Disease: The Use of Zincprotoporphyrin and Red Blood Cell Distribution Width. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 64(6), 949–954. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001406>
- Andrews, N. C. (2000). Iron homeostasis: insights from genetics and animal models. *Nature Reviews Genetics*, 1(3), 208–217. <https://doi.org/10.1038/35042073>
- Arosio, P., Cairo, G., & Bou-Abdallah, F. (2024). A Brief History of Ferritin, an Ancient and Versatile Protein. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(1), 206. <https://doi.org/10.3390/ijms26010206>
- B, D. B., Cogswell, M., & McLean, E. (2008). *Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 : WHO global database on anaemia*.
- Camaschella, C. (2013). Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematology*, 2013(1), 1–8. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.1>
- Camaschella, C. (2015). Iron-Deficiency Anemia. *New England Journal of Medicine*, 372(19), 1832–1843. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1401038>

- Camaschella, C. (2019). Iron deficiency. *Blood*, 133(1), 30–39. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-815944>
- Cappellini, M. D., Musallam, K. M., & Taher, A. T. (2020). Iron deficiency anaemia revisited. *Journal of Internal Medicine*, 287(2), 153–170. <https://doi.org/10.1111/joim.13004>
- Ganz, T. (2004). Hepcidin in iron metabolism. *Current Opinion in Hematology*, 11(4), 251–254. <https://doi.org/10.1097/00062752-200407000-00004>
- Ganz, T. (2013). Systemic Iron Homeostasis. *Physiological Reviews*, 93(4), 1721–1741. <https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2013>
- Ganz, T., & Nemeth, E. (2006). Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1763(7), 690–699. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2006.03.014>
- Ganz, T., & Nemeth, E. (2015). Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15, 500–510.
- Kassebaum, N. J. (2016). The Global Burden of Anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 30(2), 247–308. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.11.002>
- Kulik-Rechberger, B., & Dubel, M. (2024). Iron deficiency, iron deficiency anaemia and anaemia of inflammation – an overview. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 31(1), 151–157. <https://doi.org/10.26444/aaem/171121>
- Labbé, R. F., & Dewanji, A. (2004). Iron assessment tests: Transferrin receptor vis-à-vis zinc protoporphyrin. *Clinical Biochemistry*, 37(3), 165–174. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2003.10.006>

- Labbé, R. F., Dewanji, A., & McLaughlin, K. (1999). Observations on the Zinc Protoporphyrin/Heme Ratio in Whole Blood. *Clinical Chemistry*, 45(1), 146–148. <https://doi.org/10.1093/clinchem/45.1.146>
- Labbé, R. F., Vreman, H. J., & Stevenson, D. K. (1999). Zinc Protoporphyrin: A Metabolite with a Mission. *Clinical Chemistry*, 45(12), 2060–2072. <https://doi.org/10.1093/clinchem/45.12.2060>
- Leventi, E., Aksan, A., Nebe, C. T., Stein, J., & Farrag, K. (2021). Zinc Protoporphyrin Is a Reliable Marker of Functional Iron Deficiency in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Diagnostics*, 11(2), 366. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020366>
- Lopez, A., Cacoub, P., Macdougall, I. C., & Peyrin-Biroulet, L. (2016). Iron deficiency anaemia. *The Lancet*, 387(10021), 907–916. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0)
- Martín, M., Fernández, M., Bacigalupe, L. P., & Rozado, J. (2026). Cardio-Renal Syndrome: Review and New Perspectives. *Journal of CardioRenal Medicine*, 2(1), 4. <https://doi.org/10.3390/jcrm2010004>
- Outten, C. E., & O'Halloran, and T. V. (2001). Femtomolar Sensitivity of Metalloregulatory Proteins Controlling Zinc Homeostasis. *Science*, 292(5526), 2488–2492. <https://doi.org/10.1126/science.1060331>
- Ponka, P. (1999). Cell Biology of Heme. *The American Journal of the Medical Sciences*, 318(4), 241. <https://doi.org/10.1097/00000441-199910000-00004>
- Tawfik, Y. M. K., Billingsley, H., Bhatt, A. S., Aboelsaad, I., Al-Khezi, O. S., Lutsey, P. L., & Buckley, L. F. (2024). Absolute

- and Functional Iron Deficiency in the US, 2017-2020. *JAMA Network Open*, 7(9), e2433126–e2433126. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.33126>
- Weiss, G., & Ganz, T. (2024). Hepcidin, inflammation, and anemia in chronic kidney disease. *Blood*, 134(4), 341–349.
- Worwood, M., & Cook, J. D. (1979). Serum Ferritin. *CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 10(2), 171–204. <https://doi.org/10.3109/10408367909147133>
- Yiannikourides, A., & Latunde-Dada, G. (2019). A Short Review of Iron Metabolism and Pathophysiology of Iron Disorders. *Medicines*, 6(3), 85. <https://doi.org/10.3390/medicines6030085>

BÖLÜM 2

ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND DEEP LEARNING APPROACHES FOR THYROID DISEASE DIAGNOSIS: CURRENT ADVANCES, CHALLENGES, AND FUTURE DIRECTIONS

MUZAFFER KATAR¹

Introduction

Thyroid diseases are among the most common endocrine disorders worldwide, affecting millions of individuals and imposing a substantial burden on healthcare systems. Accurate and early diagnosis is essential for preventing complications such as cardiovascular disease, infertility, metabolic dysfunction, and thyroid cancer progression. Traditional diagnostic approaches rely on clinical evaluation, laboratory testing, ultrasonography, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and biopsy procedures. However, these methods may be time-consuming, costly, and dependent on specialist expertise. Recent advances in artificial intelligence (AI), machine learning (ML), and deep learning (DL) have created new opportunities for automated thyroid disease diagnosis. This chapter reviews current developments in

¹Doçent Doktor, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp fakültesi Tıbbi Biyokimya A. D., Orcid: 0000-0002-6296-2390

ML- and DL-based thyroid disease diagnosis, emphasizing challenges related to imbalanced datasets, feature extraction, optimization strategies, and clinical implementation. Particular attention is given to recent convolutional neural network (CNN) architectures and the Dual-OptNet framework, which integrates ResNet and InceptionV3 architectures with dual optimization techniques. The chapter also discusses future directions, including explainable AI, multimodal learning, federated learning, and real-time clinical deployment.

Keywords: Thyroid disease, Artificial intelligence, Machine learning, Deep learning, Convolutional neural networks, Thyroid cancer, Medical image analysis.

The thyroid gland plays a critical role in maintaining metabolic homeostasis through the secretion of thyroid hormones. Disorders affecting this gland may significantly influence metabolism, growth, cardiovascular function, neurological health, and reproductive processes. Common thyroid disorders include hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid nodules, thyroiditis, Graves' disease, Hashimoto thyroiditis, toxic adenoma, postpartum thyroiditis, and thyroid cancer (1).

According to recent studies, thyroid disorders represent one of the most prevalent endocrine diseases worldwide, affecting more than 200 million individuals globally. Despite advances in diagnostic medicine, a substantial proportion of patients remain undiagnosed until significant symptoms develop. Delayed diagnosis may result in severe complications, including cardiac disorders, infertility, osteoporosis, depression, and malignant transformation (2).

Traditionally, thyroid disease diagnosis involves biochemical evaluation of thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4), and triiodothyronine (T3) levels, combined with imaging

modalities such as ultrasonography and CT scanning. Fine-needle aspiration biopsy remains the gold standard for differentiating benign from malignant thyroid nodules. However, interpretation of imaging findings often depends heavily on radiological expertise and may be associated with inter-observer variability (3, 4)

The emergence of artificial intelligence has introduced powerful computational approaches capable of improving diagnostic accuracy, reducing human error, and supporting clinical decision-making. Machine learning and deep learning methods have shown remarkable potential in thyroid disease classification, prediction, and prognosis assessment (5, 6).

Clinical Significance of Thyroid Diseases

Thyroid diseases encompass a broad spectrum of pathological conditions. Hypothyroidism occurs when the thyroid gland produces insufficient thyroid hormones, leading to symptoms such as fatigue, weight gain, constipation, cognitive impairment, and depression. Conversely, hyperthyroidism results from excessive hormone production and is associated with weight loss, tremors, anxiety, and cardiovascular complications (7).

Autoimmune disorders such as Graves' disease and Hashimoto thyroiditis constitute major causes of thyroid dysfunction. Graves' disease typically causes hyperthyroidism, whereas Hashimoto thyroiditis frequently results in hypothyroidism(8).

Thyroid nodules are common clinical findings. Although most nodules are benign, a small proportion represent malignant lesions requiring immediate intervention. Thyroid cancer incidence has increased significantly during the past decades, partly due to improved detection techniques and greater healthcare accessibility (9, 10).

The growing prevalence of thyroid disorders has stimulated extensive research into automated diagnostic systems capable of supporting early disease detection and improving clinical outcomes.

Machine Learning in Thyroid Disease Diagnosis

Machine learning refers to computational techniques that enable computers to learn patterns from data without explicit programming. In healthcare, ML algorithms have become increasingly valuable for disease prediction, classification, and decision support (11).

Several machine learning algorithms have been successfully applied to thyroid disease diagnosis:

- Support Vector Machines (SVM)

Support Vector Machines are among the most widely used algorithms in thyroid disease prediction. SVMs identify optimal hyperplanes that separate disease classes while maximizing classification margins.

Numerous studies have reported diagnostic accuracies exceeding 95% using SVM-based thyroid disease prediction models. Their effectiveness is particularly notable in structured clinical datasets containing laboratory parameters and patient demographic information (11, 12).

- 3.2 Random Forest (RF)

Random Forest algorithms utilize ensemble learning techniques by combining multiple decision trees. These models demonstrate strong performance when handling large datasets with numerous clinical variables.

Several investigations have reported accuracy levels approaching 100% for thyroid disease classification using Random Forest models (11, 13).

- Artificial Neural Networks (ANN)

Artificial Neural Networks simulate biological neural systems and have demonstrated excellent predictive performance in endocrine disease diagnosis. Studies using ANN architectures have achieved accuracy values ranging from 96% to nearly 100% (11, 14).

- Other Machine Learning Techniques

Additional algorithms frequently used in thyroid disease diagnosis include:

Decision Trees (DT)

K-Nearest Neighbors (KNN)

Logistic Regression (LR)

Naïve Bayes (NB)

Gradient Boosting Machines (GBM)

XGBoost

AdaBoost

Although these approaches provide valuable diagnostic support, their performance may decline when dealing with complex imaging data.

Challenges of Imbalanced Medical Data

One of the most significant challenges in thyroid disease prediction is class imbalance.

Medical datasets frequently contain disproportionately large numbers of normal cases compared to rare disease categories. For example, thyroid cancer cases may represent only a small fraction of available samples.

Class imbalance may lead to:

Biased model predictions

Reduced sensitivity

Increased false-negative rates

Poor detection of rare diseases

Several techniques have been proposed to address this challenge (15, 16).

- SMOTE

Synthetic Minority Oversampling Technique (SMOTE) generates synthetic examples for minority classes, improving class distribution (17).

- SMOTEENN

SMOTE combined with Edited Nearest Neighbor (ENN) simultaneously oversamples minority classes while removing noisy observations (18, 19).

- Under-Sampling

Under-sampling reduces the number of majority class observations to achieve better class balance (15, 17).

- Cost-Sensitive Learning

Cost-sensitive approaches assign greater penalties to misclassification of minority classes, encouraging improved detection performance.

Effective management of data imbalance remains a crucial factor in developing clinically reliable AI systems (15, 20).

Deep Learning and Medical Imaging

Deep learning has revolutionized medical image analysis through automatic feature extraction and hierarchical representation learning.

Unlike traditional machine learning approaches, deep learning models learn directly from raw image data without manual feature engineering (21, 22).

- Convolutional Neural Networks

Convolutional Neural Networks (CNNs) have become the dominant architecture in medical image classification.

- CNNs consist of:
- Convolutional layers
- Pooling layers
- Activation functions
- Fully connected layers

These components enable automatic extraction of diagnostic imaging features (21, 22).

- ResNet

Residual Networks (ResNet) introduced skip connections that mitigate the vanishing gradient problem (23).

Advantages include:

Improved training stability

Deeper network construction

Enhanced feature learning

- InceptionV3

InceptionV3 utilizes parallel convolutional operations to capture image features at multiple scales (24).

Benefits include:

Improved feature extraction

Computational efficiency

Enhanced classification accuracy

- MobileNet

MobileNet architectures are optimized for mobile and edge computing environments, making them attractive for real-time diagnostic applications (25).

Dual-OptNet: A Novel Deep Learning Framework

Recent research introduced Dual-OptNet, a hybrid deep learning architecture specifically designed for thyroid disease diagnosis (22-24).

The model combines:

ResNet skip connections

InceptionV3 multi-scale feature extraction

Dual optimization strategy

The framework aims to overcome limitations associated with conventional CNN architectures while improving classification performance.

Architecture Components

ResNet Component

The residual architecture facilitates training of deep neural networks by preventing gradient degradation (23).

InceptionV3 Component

Multi-scale feature extraction enables effective identification of subtle imaging characteristics associated with different thyroid disorders (24).

Dual Optimization

Dual-OptNet employs two sequential optimization algorithms:

- Adam Optimizer
- Stochastic Gradient Descent (SGD)

Adam accelerates convergence during early training, while SGD improves generalization during later stages.

The reported average classification accuracy reached high levels outperforming many conventional approaches (26, 27).

Data Augmentation Strategies

Medical image datasets are frequently limited in size.

Data augmentation techniques help increase dataset diversity and improve model robustness.

Common augmentation methods include:

- Rotation
- Horizontal flipping
- Vertical flipping
- Zooming
- Translation
- Cropping

These techniques simulate realistic variations in image acquisition and help reduce overfitting (28).

Performance Evaluation Metrics

Several performance metrics are commonly used to evaluate thyroid disease classification systems.

Accuracy

Measures overall prediction correctness.

Precision

Evaluates the proportion of correctly predicted positive cases.

Recall (Sensitivity)

Measures the ability to detect actual disease cases.

F1-Score

Represents the harmonic mean of precision and recall.

ROC-AUC

Evaluates diagnostic discrimination across multiple classification thresholds.

In clinical environments, recall is often considered particularly important because missed diagnoses may have severe consequences (29, 30).

Explainable Artificial Intelligence

One major criticism of deep learning systems is their "black-box" nature.

Explainable AI (XAI) techniques improve transparency and clinician trust.

- Popular methods include:
- Grad-CAM
- SHAP
- Saliency maps
- LIME

These techniques identify image regions contributing most strongly to model predictions.

Improved interpretability is expected to facilitate regulatory approval and clinical adoption (31-34).

Clinical Applications and Future Directions

AI-assisted thyroid disease diagnosis offers numerous advantages:

- Faster diagnosis
- Reduced workload
- Improved consistency
- Enhanced accessibility
- Support in resource-limited environments

Future developments are likely to focus on:

Multimodal Learning

Combining imaging, laboratory, genetic, and clinical data.

Federated Learning

Training AI systems without centralizing patient data.

Transformer Architectures

Utilizing attention mechanisms for improved image understanding.

Real-Time Clinical Systems

Deployment of AI models within hospital information systems and cloud-based healthcare platforms (35-38).

Conclusion

Artificial intelligence has emerged as a transformative technology in thyroid disease diagnosis. Machine learning and deep learning algorithms have demonstrated remarkable capability in classifying thyroid disorders, identifying malignant lesions, and supporting clinical decision-making.

Among recent innovations, the Dual-OptNet framework illustrates the potential of combining advanced CNN architectures with dual optimization strategies to achieve superior diagnostic performance. Despite significant progress, challenges related to data imbalance, interpretability, external validation, and clinical implementation remain.

Future research integrating multimodal learning, explainable AI, federated learning, and large-scale multicenter datasets is expected to further enhance diagnostic accuracy and clinical utility. Ultimately, AI-assisted thyroid disease diagnosis has the potential to improve patient outcomes, reduce healthcare costs, and support precision medicine initiatives worldwide.

References

1. Grimm D. Cell and molecular biology of thyroid disorders. MDPI; 2019. p. 2895.

2. Zhang X, Wang X, Hu H, Qu H, Xu Y, Li Q. Prevalence and trends of thyroid disease among adults, 1999-2018. *Endocrine Practice*. 2023;29(11):875-80.
3. Feldkamp J, Führer D, Luster M, Musholt TJ, Spitzweg C, Schott M. Fine needle aspiration in the investigation of thyroid nodules: indications, procedures and interpretation. *Deutsches Aerzteblatt international*. 2016;113(20):353.
4. Staibano P, Forner D, Noel CW, Zhang H, Gupta M, Monteiro E, et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration in indeterminate thyroid nodules: a systematic review of diagnostic test accuracy. *The Laryngoscope*. 2022;132(1):242-51.
5. Sant VR, Radhachandran A, Ivezic V, Lee DT, Livhits MJ, Wu JX, et al. From bench-to-bedside: how artificial intelligence is changing thyroid nodule diagnostics, a systematic review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024;109(7):1684-93.
6. Das D, Iyengar MS, Majdi MS, Rodriguez JJ, Alsayed M. Deep learning for thyroid nodule examination: a technical review. *Artificial Intelligence Review*. 2024;57(3):47.
7. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Advances in therapy*. 2019;36(Suppl 2):47-58.
8. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(2):174-80.
9. HaugenBryan R, AlexanderErik K, BibleKeith C, DohertyGerard M, MandelSusan J, NikiforovYuri E, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016.
10. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *International journal of cancer*. 2015;136(9):2187-95.
11. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine learning in medicine. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(14):1347-58.

12. Cortes C, Vapnik V. Support-vector networks. Machine learning. 1995;20(3):273-97.
13. Kalange OS, Kahat RS, Kale AS, Kale TR, Joglekar PS. Implementation of Various Machine Learning Algorithms for Traffic Sign Detection and Recognition. 2022.
14. McCulloch WS, Pitts W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. The bulletin of mathematical biophysics. 1943;5(4):115-33.
15. He H, Garcia EA. Learning from imbalanced data. IEEE Transactions on knowledge and data engineering. 2009;21(9):1263-84.
16. Johnson JM, Khoshgoftaar TM. Survey on deep learning with class imbalance. Journal of big data. 2019;6(1):27.
17. Chawla NV, Bowyer KW, Hall LO, Kegelmeyer WP. SMOTE: synthetic minority over-sampling technique. Journal of artificial intelligence research. 2002;16:321-57.
18. Batista GE, Prati RC, Monard MC. A study of the behavior of several methods for balancing machine learning training data. ACM SIGKDD explorations newsletter. 2004;6(1):20-9.
19. Fernández A, García S, Galar M, Prati RC, Krawczyk B, Herrera F. Learning from imbalanced data sets: Springer; 2018.
20. Elkan C, editor The foundations of cost-sensitive learning. International joint conference on artificial intelligence; 2001: Lawrence Erlbaum Associates Ltd.
21. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. nature. 2015;521(7553):436-44.
22. Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, Setio AAA, Ciompi F, Ghafoorian M, et al. A survey on deep learning in medical image analysis. Medical image analysis. 2017;42:60-88.
23. He K, Zhang X, Ren S, Sun J, editors. Deep residual learning for image recognition. Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition; 2016.
24. Szegedy C, Vanhoucke V, Ioffe S, Shlens J, Wojna Z, editors. Rethinking the inception architecture for computer vision. Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition; 2016.
25. Howard AG, Zhu M, Chen B, Kalenichenko D, Wang W, Weyand T, et al. Mobilenets: Efficient convolutional neural

networks for mobile vision applications. arXiv preprint arXiv:170404861. 2017.

26. Kingma DP, Ba J. Adam: A method for stochastic optimization. arXiv preprint arXiv:1412.6980. 2014.

27. Bottou L, editor Large-scale machine learning with stochastic gradient descent. Proceedings of COMPSTAT'2010: 19th International Conference on Computational Statistics Paris France, August 22-27, 2010 Keynote, Invited and Contributed Papers; 2010: Springer.

28. Perez L, Wang J. The effectiveness of data augmentation in image classification using deep learning. arXiv preprint arXiv:1712.04621. 2017.

29. Powers DM. Evaluation: from precision, recall and F-measure to ROC, informedness, markedness and correlation. arXiv preprint arXiv:201016061. 2020.

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

31. Ribeiro MT, Singh S, Guestrin C, editors. " Why should i trust you?" Explaining the predictions of any classifier. Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD international conference on knowledge discovery and data mining; 2016.

32. Lundberg SM, Lee S-I. A unified approach to interpreting model predictions. Advances in neural information processing systems. 2017;30.

33. Selvaraju RR, Cogswell M, Das A, Vedantam R, Parikh D, Batra D, editors. Grad-cam: Visual explanations from deep networks via gradient-based localization. Proceedings of the IEEE international conference on computer vision; 2017.

34. Samek W, Wiegand T, Müller K-R. Explainable artificial intelligence: Understanding, visualizing and interpreting deep learning models. arXiv preprint arXiv:1708.08296. 2017.

35. Rieke N, Hancox J, Li W, Milletari F, Roth HR, Albarqouni S, et al. The future of digital health with federated learning. NPJ digital medicine. 2020;3(1):119.

36. McMahan B, Moore E, Ramage D, Hampson S, y Arcas BA, editors. Communication-efficient learning of deep networks

from decentralized data. Artificial intelligence and statistics; 2017: Pmlr.

37. Vaswani A, Shazeer N, Parmar N, Uszkoreit J, Jones L, Gomez AN, et al. Attention is all you need. Advances in neural information processing systems. 2017;30.

38. Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline TL. Machine learning for medical imaging. radiographics. 2017;37(2):505-15.

BÖLÜM 3

HESAPLANABİLİR BİYOBELİRTEÇLER: RUTİN LABORATUVAR PARAMETRELERİNDEN TÜRETİLEN İNFLAMATUVAR, METABOLİK VE HİBRİT İNDEKSLER

ÖZGÜR ÇATALKILIÇ¹
MÜŞERREF HİLAL ŞEHİTOĞLU²

Giriş

Modern tıp paradigması içinde hastalıkların patofizyolojik süreçleri, artık izole sistem bozukluklarından ziyade farklı biyolojik yolların karmaşık ve karşılıklı etkileşimleri üzerinden tanımlanmaktadır (Bodaghi ve ark.,2023; Libby,2012). Bu bütüncül yaklaşımın en belirgin yansımalarından biri, bağışıklık sistemi ile metabolik homeostaz arasındaki çift yönlü ilişkiyi inceleyen "immünometabolizma" alanıdır. Klinik kanıtlar; kronik düşük dereceli inflamasyonun insülin direnci ve dislipidemi gibi metabolik bozuklukları tetiklediğini, buna karşılık metabolik stresin de (hiperglisemi veya aterosklerotik lipid yükü gibi) inflamatuvar kaskadları

¹ Arş. Gör. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Orcid: 0009-0006-1515-6253

² Prof. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Orcid: 0000-0003-4436-9160

aktive ederek endotelyal disfonksiyonu ve doku hasarını şiddetlendirdiğini göstermektedir. Bu dinamik etkileşimi tekil parametrelerle ölçmek, konakçı yanıtının yalnızca kısıtlı bir yönünü yansıtmaktadır. Bu nedenle, rutin laboratuvar verilerinden türetilen hesaplanabilir biyobelirteçler, sistemik stresin ve vasküler riskin daha hassas göstergeleri olarak literatürde ön plana çıkmıştır.

Kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet gibi metabolik bozukluklar, küresel ölçekte morbidite ve mortalitenin en temel nedenleri arasında yer almaktadır. Geleneksel risk faktörlerinin ötesinde, konakçının metabolik durumunu daha hassas bir şekilde değerlendirme ihtiyacı, hesaplanabilir biyobelirteçlerin önemini artırmıştır. Klinik araştırmalar, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) düzeyleri optimal şekilde kontrol altına alınsa dahi, önemli bir "kalıntı kardiyovasküler riskin" devam ettiğini göstermektedir. Bu kalıntı risk büyük ölçüde insülin direnci, aterosjenik dislipidemi ve visseral obezite gibi patofizyolojik süreçlerle ilişkilendirilmektedir. Rutin muayene verileriyle saniyeler içinde hesaplanabilen bu indeksler; "hiperinsülinemik-öglisemik klemp" veya ileri görüntüleme teknikleri gibi altın standart ancak pahalı ve invaziv yöntemlere pratik surrogat alternatifler sunmaktadır.

Bu biyobelirteçleri oluşturan bileşenler, sistemik homeostazın farklı boyutlarını temsil etmektedir (Bkz. Şekil 1). Nötrofiller doğal bağışıklığı, lenfositler adaptif bağışıklığı, trombositler ise tromboinflamatuvar eksenini simgelemektedir (Buonacera ve ark.,2022). Biyokimyasal ekseninde ise trigliserid, glukoz ve HDL kolesterol gibi parametreler, hücresel düzeyde insülin sinyal yollarındaki bozulmayı ve ateroskleroz patofizyolojisinde kritik öneme sahip küçük yoğun LDL partiküllerinin varlığını yansıtmaktadır (Nayak ve ark., 2024; Rashidian ve ark., 2026). Visseral adipozite disfonksiyonu; serbest yağ asidi artışı ve pro-inflamatuvar sitokin salınımı yoluyla sistemik

düşük dereceli inflamasyonu tetikleyen temel bir faktördür. Literatürde bu indekslerin, tek başlarına kesin tanı koydurucu araçlar olmaktan ziyade; risk sınıflandırması, mortalite tahmini ve klinik seyrin dinamik takibinde yardımcı biyobelirteçler olarak ele alınması gerektiği bildirilmiştir. Rutin tam kan sayımı, biyokimya paneli ve temel antropometrik ölçümlerin matematiksel modelleme yoluyla özgün biyobelirteçlere dönüştürülme hiyerarşisi Şekil 1’de şematize edilmiştir.

Şekil 1 Rutin Klinik Verilerden Hesaplanabilir Biyobelirteçlerin Türetilme Süreci



Kaynak: Agyeman ve ark., 2025; Liu ve ark., 2023; Nayak ve ark., 2024

Tablo 1 Hesaplanabilir Biyobelirteçlerin Formül, Kaynak Parametre ve Biyolojik Eksene Göre Sınıflandırılması

Ana Grup	İndeks	Formül	Kaynak Parametreler	Temsil Ettiği Biyolojik Eksen
Hemogram / İnflamasyon	NLR	N / L	Nötrofil, Lenfosit	Doğal ve adaptif immünite hiyerarşik dengesi.
	PLR	P / L	Trombosit, Lenfosit	Tromboinflamasyon ve

				immunotromboz ekseni.
	SII	(P x N) / L	Trombosit, Nötrofil, Lenfosit	Kompozit immün-inflamatuvar ve koagülatif yanıt.
	SIRI	(N x M) / L	Nötrofil, Monosit, Lenfosit	Monosit/makrofa j ekseni ve doku hasarı/onarımı.
Metabolik / Lipid	TyG Index	$\ln [TG (mg/dL) \times FPG (mg/dL) / 2]$	Trigliserid, Açlık glukozu	İnsülin direnci üzerinden immünometabolik stres (Hibrit).
	TyG-BMI	TyG Index x BMI	Trigliserid, Glukoz, BMI	İnsülin direnci ile obezite kaynaklı metabolik yük.
	TG/HDL Ratio	TG / HDL-C	Trigliserid, HDL kolesterol	Aterojenik lipid triadı ve sdLDL partikül varlığı.
	AIP	$\log_{10} (TG / HDL-C)$	Trigliserid, HDL kolesterol	Plazma aterojenitesi ve lipoprotein partikül boyutu.
	VAI	Cinsiyete özel kompozit model	Bel çevresi, BMI, TG, HDL-C	Visseral yağ dokusu dağılımı ve adiposit disfonksiyonu.
Hibrit (İnflamasyon-Metabolizma)	MHR	M / HDL-C	Monosit, HDL kolesterol	Trombo-inflamatuvar aterogenez ve anti-oksidan denge (Hibrit).
	LGI	(WBC x G) / 1000	Lökosit (WBC), Glukoz	İnflamatuvar yanıt ile akut metabolik stres bileşimi (Hibrit).
	CRP/Albumin Ratio (CAR)	CRP / Albümin	CRP, Albümin	Akut faz homeostazı ve metabolik rezerv (Hibrit).

Not: N: Nötrofil, L: Lenfosit, P: Trombosit, M: Monosit, WBC: Lökosit, TG: Trigliserid, FPG: Açlık plazma glukozu, HDL-C: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, BMI: Vücut kitle indeksi.

Kaynak: Agyeman ve ark., 2025; Liu ve ark., 2023; Nayak ve ark., 2024; Rashidian ve ark., 2026; Zahorec, 2021

HEMOGRAM / İNFLAMASYON TABANLI İNDEKSLER

Sistemik inflamasyonun değerlendirilmesi, pek çok patolojik sürecin yönetimi ve prognoz tahmini açısından merkezi bir öneme sahiptir. Lökosit alt grupları ve trombositler gibi tam kan sayımı parametrelerinden türetilen hesaplanabilir biyobelirteçler, konakçının immün-inflamatuvar durumunu bütüncül bir perspektifle yansıtmaya kapasiteleri nedeniyle yoğun ilgi görmektedir. Bu bölüm kapsamında incelenen indekslerin hesaplama formülleri ve temel biyolojik süreçleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR): Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), bağışıklık sistemi homeostazının duyarlı bir göstergesi olup, doğal bağışıklık yanıtının temel yürütücüleri olan nötrofiller ile adaptif bağışıklığın temsilcisi lenfositleri tek bir formülde birleştirmektedir. Patofizyolojik açıdan NLR, inflamatuvar bir uyarana verilen hızlı hücresel yanıtı temsil eder; nötrofiller sitokin salınımı ve nötrofil hücre dışı tuzakları (NETs) yoluyla aktif doku hasarını simgelerken, lenfopeni konakçının savunma mekanizmalarındaki dengesizliğe işaret etmektedir. Sağlıklı popülasyonda bazal değerlerin 1,65-2,15 aralığında olduğu, ancak yaş ve etnik köken gibi faktörlerin bu değerleri doğrudan etkilediği bildirilmiştir (Zahorec, 2021).

Klinik literatürde NLR, tıp tarihindeki en geniş uygulama yelpazesine sahip biyobelirteçlerden biridir. Sepsis ve septik şok vakalarında NLR yüksekliği (özellikle >10), hastalık şiddeti (SOFA skoru korelasyonu) ve kötü prognoz ile güçlü şekilde ilişkilendirilmiştir (Liu ve ark., 2023). Kardiyovasküler alanda NLR; aterosklerotik plak instabilitesi, endotel disfonksiyonu ve oksidatif

stresin bir yansımasıdır. Akut koroner sendromlu (ACS) hastalarda hastane içi mortalitenin ve majör advers kardiyovasküler olayların (MACE) öngörülmesinde geleneksel risk skorlarına katkı sağladığı kanıtlanmıştır (Saylık ve Akbulut, 2022). Ayrıca periferik arter hastalığında (PAD) yüksek NLR düzeyleri, mortalite ve majör advers ekstremitte olayları (MALE) için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Kurniawan ve ark., 2024). Onkolojik süreçlerde ise solid tümörlerin evrenmesi ve sağkalım öngörüsünde yardımcı bir araçtır.

Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII): Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII), nötrofil, lenfosit ve trombosit sayılarını entegre ederek bağışıklık sisteminin üç farklı kolunu aynı anda değerlendiren kompozit bir biyobelirteçtir. SII'nin, NLR ve PLR gibi iki parametrelili indekslere göre daha "dengeli" bir gösterge olduğu, zira nötrofili (aktif inflamasyon), lenfopeni (zayıflamış immün denetim) ve trombositozun (trombotik aktivite) sinerjik etkisini yakalayabildiği vurgulanmaktadır (Agyeman ve ark., 2025). Ayrıca SII'nin, vücut sıvılarındaki değişimlerden tekil hücre sayımlarına göre daha az etkilendiği ve daha istikrarlı bir parametre olduğu öne sürülmektedir (Ye ve ark., 2022; Xia ve ark., 2023).

Klinik kullanımda SII, özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve maligniteler üzerinde güçlü bir prognostik değer sergilemektedir (Agyeman ve ark., 2025; Ye ve ark., 2022). Kardiyovasküler alanda yüksek SII düzeylerinin; plak instabilitesi, koroner arter hastalığı (CAD) şiddeti ve ACS hastalarında mortalite ile bağımsız ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ye ve ark., 2022). Perkütan koroner girişim (PCI) uygulanan hastalarda MACE, stent trombozu ve "no-reflow" fenomeninin öngörülmesinde geleneksel skora ek katkı sağladığı kanıtlanmıştır (Agyeman ve ark., 2025; Zhang ve ark., 2024). Sepsis hastaları üzerinde yapılan meta-analizler ve büyük veri seti çalışmaları, SII'nin kısa ve uzun dönem mortaliteyi öngörmedeki başarısını doğrulamıştır (Zhang ve ark., 2026). Onkoloji

literatüründe ise çeşitli solid tümörlerde sağkalım ve nüks oranları ile ilişkili bulunurken (Hu ve ark., 2014; Ye ve ark., 2022); romatolojik hastalıklarda hastalık aktivitesinin takibi için önerilmektedir.

Trombosit-Lenfosit Oranı (PLR): Trombosit-lenfosit oranı (PLR), periferik inflamasyonun pıhtılaşma mekanizmalarıyla olan etkileşimini (tromboinflamasyon) yansıtan bir biyobelirteçtir. İnflamatuvar süreçlerde salınan sitokinler megakaryosit proliferasyonunu uyarak trombositoya yol açar; aktif trombositler ise lökositlerle kompleksler oluşturarak immunotromboz yolaklarını tetiklemektedir. PLR, özellikle trombositlerin merkezi rol oynadığı kronik inflamatuvar süreçlerde ve trombotik komplikasyon riskinin yüksek olduğu durumlarda özgün veriler sunar. Kardiyovasküler alanda ACS (Akut Koroner Sendrom) mortalitesinin güçlü bir göstergesi olan PLR, romatoloji alanında ise immün aracılı hastalıklarda (RA, SLE, Behçet) hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Liu ve ark.,2023).

Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi (SIRI): Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi (SIRI), monosit/makrofaj eksenini içermesiyle diğer hücresel indekslerden ayrılmaktadır. Monositler, aterosklerotik lezyon oluşumu ve doku düzeyindeki inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde merkezi bir rol oynadığı için; SIRI, konakçı yanıtının "doku hasarı ve onarım" boyutunu daha spesifik yansıtmaktadır. Özellikle genel popülasyonda mortalite tahmini ve serebrovasküler olayların (iskemik/hemorajik inme) prognozunda SIRI'nin geleneksel belirteçlerden daha üstün performans sergileyebileceği bildirilmiştir (Huang ve ark., 2022).

Lökosit-Glukoz İndeksi (LGI): Lökosit-Glukoz İndeksi (LGI), hücresel inflamatuvar yanıt ile nöroendokrin stresin (stres hiperglisemisi) bileşimini yansıtan hibrit bir biyobelirteçtir. Akut doku hasarına verilen lökositoz yanıtı ile sempatik aktivasyon sonucu gelişen glukoz artışını birleştiren bu indeks, literatürde

"laboratuvar tabanlı Killip-Kimball sınıflaması" olarak nitelendirilmektedir (Quiroga Castro ve ark., 2010). Klinik araştırmalar, yüksek LGI düzeylerinin akut miyokard enfarktüsü sonrası hastane içi mortalite ve majör komplikasyonların öngörölmesinde başarılı bir performans sergilediğini ortaya koymuştur (Sadeghi ve ark., 2023).

CRP/Albümin Oranı (CAR): CRP/Albümin Oranı (CAR), sistemik inflamasyonun şiddeti ile vücudun metabolik-nutrisyonel rezervini eş zamanlı değerlendiren biyokimyasal tabanlı bir biyobelirteçtir. CAR'ın patofizyolojik temeli, CRP'nin "pozitif", albüminin ise "negatif" bir akut faz reaktanı olması prensibine dayanır; inflamasyon durumunda karaciğer sentez önceliklerinin değişmesi CAR'ı "akut faz homeostazının" hassas bir aynası kılmaktadır. Kritik bakım ve onkoloji alanlarında öne çıkan bu oran, sepsis ve septik şok vakalarında mortalitenin güçlü bir bağımsız öngördürücüsü olarak tanımlanmıştır (Liu ve ark., 2023).

Hemogram İndekslerinin Karşılaştırmalı Özeti: İnflamasyon tabanlı indekslerin klinik kullanımı, birbirine üstünlükten ziyade tamamlayıcılık üzerine kurgulanmalıdır. NLR ve CAR, sepsis ve kritik bakım ortamlarında akut fazın en hızlı göstergeleri iken; SII ve SIRI, kardiyovasküler ve onkolojik süreçlerde tromboinflamasyon ve doku onarımı boyutlarını ekleyerek daha kararlı uzun dönemli veriler sunmaktadır. LGI ise hücresel inflamasyon tablosuna akut metabolik stres bileşenini entegre ederek özğün bir köprü vazifesi görmektedir. Literatürdeki kanıt düzeyi ve meta-analiz desteği açısından NLR, PLR ve son yıllarda SII en güçlü konuma sahipken; SIRI ve LGI gibi indekslerde popölasyona özğü validasyon çalışmaları halen devam etmektedir.

METABOLİK / LİPİD TABANLI İNDEKSLER

Kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet (T2DM) gibi metabolik bozukluklar, küresel morbidite ve mortalitenin temel

belirleyicileridir. Modern klinik yönetimde, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) düzeyleri hedef değerlere ulaşsa dahi, hastalarda "kalıntı kardiyovasküler riskin" devam ettiği gözlenmektedir (Kosmas ve ark., 2023). Bu risk büyük ölçüde insülin direnci (IR), aterojenik dislipidemi ve visseral obezite ile ilişkilendirilmektedir. Trigliserid (TG), açlık glukozu ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) gibi rutin parametrelerden türetilen indeksler, bu karmaşık metabolik yükü ve vasküler riski geleneksel faktörlerin ötesinde yansıtmaya potansiyeline sahiptir.

TyG Index (Trigliserid-Glukoz İndeksi): Trigliserid-Glukoz İndeksi (TyG), periferik kanda açlık trigliserid ve açlık plazma glukozu düzeylerinin logaritmik bir kombinasyonu olup, insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan maliyet etkin bir surrogat biyobelirteçtir. Patofizyolojik açıdan bu indeks, "glukotoksosite" ve "lipotoksosite" süreçlerini eş zamanlı yansıtır; yüksek TG düzeyleri dokularda serbest yağ asidi birikimiyle periferik insülin duyarlılığını azaltırken, yüksek glukoz karaciğerin glukoz üretimini baskılaya yeteneğindeki bozulmayı simgeler. TyG İndeksi'nin en büyük avantajı, insülin ölçümü gerektirmemesi ve beta-hücre yetmezliği olan ileri evre diyabetiklerde dahi daha kararlı sonuçlar sunabilmesidir.

Klinik literatürde TyG İndeksi, T2DM gelişim riski, metabolik sendrom tanısı ve steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) şiddeti ile doğrudan ilişkilendirilmiştir. Kardiyovasküler alanda ise TyG düzeylerinin koroner kalsifikasyon (CAC), plak progresyonu ve arteriyel sertlik ile doğrusal korelasyon sergilediği kanıtlanmıştır. Mevcut şemsiye incelemeler, TyG İndeksi'nin kardiyometabolik riski öngörmede HOMA-IR gibi geleneksel yöntemlere benzer veya daha üstün bir performans sergilediğini ortaya koymaktadır (Nayak ve ark., 2024). Teknik detaylar ve cut-off değişkenlikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

TyG-BMI (Trigliserid-Glukoz-Vücut Kitle İndeksi): TyG-BMI, TyG İndeksi'nin sunduğu biyokimyasal insülin direnci verisini BMI ile entegre eden bütünleşik bir modeldir. Bu indeksin rasyonallitesi, IR gelişiminde adipoz dokunun dağılımı ve işlevinin en az biyokimyasal parametreler kadar kritik olduğu gerçeğine dayanır; visseral yağ birikimi pro-inflamatuar sitokin salınımı yoluyla sistemik IR'yi tetiklemektedir. TyG hücrel metabolik yanıtı ölçerken, BMI eklenmesi modele "toplam metabolik yük" boyutunu dahil ederek risk sınıflamasını güçlendirmektedir.

Klinik uygulamada TyG-BMI, özellikle MASLD teşhis ve takibinde yüksek bir tanısal doğruluğa sahiptir. Yapılan meta-analizler, TyG-BMI'nın karaciğer yağlanması öngörmede TyG İndeksi veya BMI'nın tekil kullanımlarından daha üstün performans gösterdiğini (AUC: 0.83-0.90) doğrulamıştır (Boushehri ve ark., 2025). Ayrıca "zayıf" (lean) MASLD vakalarının tespiti ve inme risk sınıflamasında TyG-BMI'nın daha hassas bir gösterge olduğu bildirilmiştir (Du ve ark., 2020; Song ve ark., 2025). TyG-BMI, hipertansiyon ve hiperürisemi gibi durumların izleminde de yardımcı bir parametre olarak konumlandırılmaktadır (Chen ve ark., 2024; Gu ve ark., 2023; Song ve ark., 2025).

TG/HDL Ratio (Trigliserid / HDL Kolesterol Oranı): Trigliserid / HDL Kolesterol oranı (TG/HDL-C), hem IR'nin hem de aterosklerotik dislipidemisinin rutin lipid paneli verilerinden elde edilen pratik bir göstergesidir. Yüksek TG ve düşük HDL-C birlikteliği, plazmada ateroskleroz patofizyolojisinde kritik rol oynayan küçük yoğun LDL (sdLDL) partiküllerinin baskınlığını işaret eden "aterosklerotik lipid triadı" ile ilişkilidir. sdLDL partikülleri arter duvarına daha kolay penetre olur ve makrofajlar tarafından hızla tutularak köpük hücre oluşumuna ve plak gelişimine zemin hazırlar (Kosmas ve ark., 2023; Rashidian ve ark., 2026).

TG/HDL-C oranı, kardiyovasküler hastalıkların (CAD) her evresiyle güçlü bir ilişki sergilemekte; majör advers kardiyovasküler

olayların (MACE), stent içi restenozun ve uzun dönem mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olarak kabul edilmektedir. Özellikle LDL-C hedeflerine ulaşan hastalarda kalıntı riskin belirlenmesinde özgün bir değer taşır. Ayrıca periferik arter hastalığı (PAD) ve iskemik inme sonrası prognozun belirlenmesinde yardımcı bir parametre olarak kullanılmaktadır (Kosmas ve ark., 2023).

AIP ve VAI: Aterojenik ve Visseral Değerlendirme:

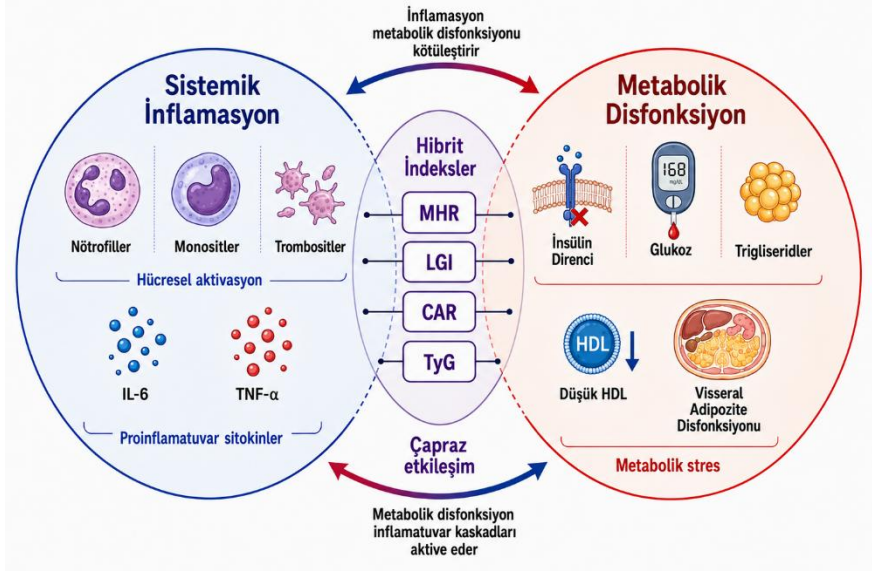
Plazma Aterojenik İndeksi (AIP), ham TG/HDL oranının logaritmik bir türevi olup, lipoprotein partikül boyutu ve kolesterol esterleşme oranıyla olan güçlü korelasyonu sayesinde aterojenik yükü daha hassas şekilde yansıtır. AIP yüksekliğinin miyokard enfarktüsü ve koroner plak yükü ile bağımsız ilişkisi kanıtlanmıştır (Rashidian ve ark., 2026). Visseral Adipozite İndeksi (VAI) ise hem antropometrik hem de metabolik verileri cinsiyete özgü formüllerle entegre eden, anatomik yağ birikiminden ziyade visseral yağ dokusu disfonksiyonunu ölçen kapsamlı bir modeldir. VAI, "dışı zayıf içi şişman" (TOFI) fenotipindeki bireylerde vasküler riskin saptanmasında geleneksel ölçütlere üstün bir alternatif sunmaktadır (Amato ve ark., 2010).

HİBRİT İNFLAMASYON–METABOLİZMA İNDEKSLERİ

Modern tıbbi paradigma içinde hastalıkların patofizyolojik süreçleri, artık bağışıklık sistemi ile metabolik homeostaz arasındaki çift yönlü ilişkiyi inceleyen "immünometabolizma" alanı üzerinden tanımlanmaktadır. Klinik kanıtlar, inflamasyon ve metabolik disfonksiyonun birbirinden bağımsız süreçler olmadığını, aksine iç içe geçmiş biyolojik ağlar teşkil ettiğini doğrulamaktadır. Hücrel immün yanıt verilerini (lökosit, monosit) biyokimyasal metabolizma parametreleriyle (glukoz, HDL, albümin) entegre eden "hibrit indeksler", sistemik stresin ve vasküler riskin daha bütüncül göstergeleri olarak önem kazanmıştır. İnflamatuvar kaskadlar ile metabolik stres arasındaki patofizyolojik çapraz etkileşim

(crosstalk) ve hibrit indekslerin bu sistemik dengedeki konumu Şekil-2’de özetlenmiştir.

Şekil 2 İmmünometabolik Etkileşim Eksenini



Kaynak: Ganjali ve ark., 2018; Liu ve ark., 2023; Nayak ve ark., 2024

Monocyte/HDL Ratio (MHR): Monosit/HDL kolesterol oranı (MHR), inflamasyon ve lipid metabolizmasının kesişimini yansıtan özgün bir hibrit biyobelirteçtir. Patofizyolojik açıdan MHR, aterogenezin ana hücrel yürütücüsü olan monositlerin pro-inflamatuar yükü ile HDL kolesterolün anti-inflamatuar ve anti-aterojenik koruyucu etkisini karşı karşıya getirerek "trombo-inflamatuar homeostazı" yansıtır (Ganjali ve ark., 2018). Monositlerin damar duvarına göçü ve makrofajlara dönüşümü plağın nekrotik çekirdeğini büyütürken, HDL kolesterol bu süreci monosit aktivasyonunu baskılayarak ve kolesterolü dokulardan uzaklaştırarak dengelemeye çalışır.

Klinik literatürde yüksek MHR düzeyleri; endotelial disfonksiyon yükü, koroner arter hastalığı şiddeti (yüksek SYNTAX

skoru) ve akut koroner sendromlu (ACS) hastalarda hastane içi ve uzun dönem mortalite ile güçlü bir şekilde bağlantılı bulunmuştur. ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) vakalarında stent trombozu ve "no-reflow" fenomeninin öngörülmesinde bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. MHR ayrıca kronik böbrek hastalığı ve inme sonrası fonksiyonel sonuçlarının takibinde de yardımcı bir araçtır.

Leukocyte-Glucose Index (LGI): Lökosit-Glukoz İndeksi (LGI), hücrel lökosit yanıtı ile sempatik aktivasyon sonucu gelişen stres hiperglisemisinin metabolik boyutunu birleştiren hibrit bir parametredir. Literatürde "laboratuvar tabanlı Killip-Kimball sınıflaması" olarak nitelendirilen bu indeks, özellikle akut stres yanıtının şiddetini ölçmeyi amaçlar (Quiroga Castro ve ark., 2010). LGI'yi oluşturan bileşenlerden lökositöz aktif doku hasarına verilen hücrel yanıtı ifade ederken, glukoz düzeyleri akut nöroendokrin stresin metabolik bir yansımasıdır.

Klinik araştırmalar, yüksek LGI düzeylerinin akut miyokard enfarktüsü sonrası hastane içi mortalite ve majör komplikasyonların öngörülmesinde başarılı olduğunu göstermiştir (Sadeghi ve ark., 2023). LGI, kronik metabolik yükten ziyade akut fazın akut vasküler olaylar üzerindeki kümülatif etkisini yansıtmaya bakımından diğer indekslerden ayrışır. İndeksin pratik yapısı, acil servis ve kritik bakım ortamlarında hastanın toplam biyolojik stres yükünün hızla değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (Sadeghi ve ark., 2023).

CRP/Albumin Ratio ve TyG Index: Hibrit Sentez ve Köprü Rolü Hibrit inflamasyon-metabolizma ekseninde CRP/Albümin Oranı (CAR) ve TyG İndeksi, sistemik homeostazın izlenmesinde kritik "köprü" işlevleri görürler. CAR, sistemik inflamatuvar hücumun (CRP) vücudun metabolik-nutrisyonel savunma rezervi (albümin) üzerindeki baskılayıcı etkisini göstererek, sepsis ve kalp yetmezliği gibi tablolarda akut faz homeostazını yansıtır. TyG İndeksi ise, insülin direnci üzerinden

gelişen hücrel stresin metabolik substrat fazlalığı ile olan kopmaz bağıny ifade ederek, düşük dereceli kronik inflamasyonun metabolik altyapısını gösterir. Bu biyobelirteçler, saf hemogram veya saf lipid indeksleri arasındaki boşluğu doldurarak, konakçı yanıtını daha kapsamlı bir perspektifle değerlendirme imkânı sunmaktadır. Metabolik ve hibrit indekslerin genel özellikleri Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2 Metabolik ve Hibrit İndekslerin Genel Özellikleri

İndeks	Temsil Ettiği Temel Süreç	Öne Çıkan Klinik Alanlar	Başlıca Avantaj
TyG	İnsülin direnci ve lipotoksiste.	T2DM riski, KVH mortalitesi, MASLD.	İnsülin ölçümü gerektirmemesi.
TyG-BMI	Metabolik yük ve obezite bileşimi.	MASLD şiddeti, inme, hipertansiyon.	Vücut kompozisyonunu içermesi.
TG/HDL	Aterojenik lipid triadı ve sdLDL.	MetS tanısı, CAD lezyon kompleksitesi.	Kalıntı riskin rutin göstergesi.
AIP	Plazma aterojenik yükü.	MACE öngörüsü, plak instabilitesi.	Veriyi normalleştiren logaritmik yapı.
MHR	Trombo-inflamatuar homeostaz.	ACS prognozu, stent trombozu, inme.	Vasküler hasar-lipid dengesi.
LGI	Akut nöroendokrin ve hücrel stres.	Akut MI mortalitesi, yoğun bakım risk.	Hızlı prognostik cevap.
CAR	Akut faz rezervi ve homeostaz.	Sepsis, onkolojik cerrahi mortalitesi.	Dinamik ve hızlı sonuç.

Kaynak: Ganjali ve ark., 2018; Liu ve ark., 2023; Nayak ve ark., 2024; Rashidian ve ark., 2026; Sadeghi ve ark., 2023

KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRME

Modern klinik tıbbın ulaştığı patofizyolojik düzeyde, bağışıklık yanıtı ile metabolik süreçlerin birbiriyle kopmaz bağlara sahip olduğu ve "immünometabolizma" adı verilen tek bir hiyerarşik sistemin farklı yansımalarını oluşturduğu kabul edilmektedir. Bu yapı içinde ele alınan hesaplanabilir biyobelirteçler; tek başına

hücrel (hemogram) veya tek başına biyokimyasal (lipid/glukoz) parametrelerin sunduğu izole bilgileri bütünleştirerek, konakçının sistemik stres yanıtını daha kapsamlı bir perspektifle yansıtmaya potansiyeli taşımaktadır. Karşılaştırmalı bir analiz yapıldığında, NLR ve SII gibi temel hemogram indeksleri sistemik inflamatuvar yükün, doğal-adaptif immün dengesizliğin ve trombotik aktivasyonun "akut" hücrel göstergeleri olarak konumlanırken; TyG ve AIP gibi metabolik indeksler, kronik metabolik bozulmanın, insülin direncinin ve doku düzeyindeki substrat yükünün biyokimyasal çekirdeğini odağa almaktadır.

Hibrit indeksler (MHR, LGI, CAR), bu iki ana eksen arasında kritik bir "köprü" işlevi görerek immünometabolik homeostazi ölçmektedir. Örneğin, tamamen lökosit alt gruplarına dayanan NLR'den farklı olarak Monosit/HDL Oranı (MHR), vasküler hasarın hücrel yürütücüsü olan monositleri, metabolik bir koruma faktörü olan HDL kolesterol ile karşı karşıya getirerek daha bütüncül bir risk profili sunmaktadır. Benzer şekilde Lökosit-Glukoz İndeksi (LGI), kronik metabolik yükten ziyade akut doku hasarına verilen hücrel yanıt ile sempatik aktivasyon sonucu gelişen "stres hiperglisemisinin" vasküler sonuçları üzerindeki kümülatif etkisini ölçmesi bakımından diğerlerinden ayrılmaktadır. CRP/Albümin Oranı (CAR) ise sistemik inflamatuvar "saldırı" (CRP) ile vücudun metabolik-nutrisyonel "rezervi" (albümin) arasındaki akut faz dengesini sayısal olarak ifade eden en hassas araçlardan biridir.

Literatür hacmi ve kanıt düzeyi açısından incelendiğinde; NLR, TyG İndeksi ve CAR, çok sayıda meta-analiz, şemsiye inceleme ve geniş kohort çalışmasıyla desteklenen en yaygın uygulama spektrumuna sahip parametrelerdir. SII ve SII gibi kompozit araçlar, özellikle kardiyovasküler ve onkolojik süreçlerde tromboinflamasyon ve doku onarımı boyutlarını ekleyerek statik oranlara göre daha istikrarlı veriler sunmaktadır. LGI ve AIP gibi

indeksler ise özellikle akut MI mortalitesi ve sdLDL varlığı gibi spesifik klinik alanlarda umut verici sonuçlar sunmakla birlikte; farklı etnik gruplarda ve pediatrik popülasyonlarda valide edilmiş eşik değerler açısından literatürün halen gelişmekte olduğu alanlar içermektedir. Sonuç olarak bu biyobelirteçler birbirinin alternatifi olmaktan ziyade; inflamasyon, metabolik stres, endotelial disfonksiyon ve vasküler hasar gibi farklı biyolojik boyutları tamamlayan özgün klinik karar destek bileşenleridir.

Tablo 3 Hesaplanabilir biyobelirteçlerin klinik kullanım alanlarına göre karşılaştırılması

İndeks	KV H	DM / IR	Met S / NAF LD	Kanser	Sepsi s / YB	Gen el / Mor .	Kısa Not
NLR	+++	++	++	+++	+++	+++	Doğal ve adaptif bağışıklığın sistemik inflamasyon ve stres aynası.
PLR	+++	+	+	+++	++	++	Tromboinflamasyon ve koagülasyon ekseninin duyarlı bir göstergesidir.
SII	+++	++	++	+++	++	++	Üç farklı hücre hattıyla kapsamlı immün-inflamatuvar risk öngörücü.
SIRI	++	+	+	+	+	+++	Monosit bileşeniyle doku hasarı ve vasküler riskin belirtecidir.
LGI	+++	++	-	-	++	++	Akut miyokard hasarı ve stres hiperglisemisi hibrit ölçütüdür.

CAR	++	+	+	+++	+++	+++	Akut faz yanıtı ve metabolik rezervin dinamik göstergesidir.
TyG	+++	+++	+++	+	+	++	İnsülin direnci ve vasküler riskin maliyet etkin surrogatıdır.
TyG-BMI	++	+++	+++	+	-	+	Obezite ile ilişkili karaciğer yağlanması'nın güçlü tanısal aracıdır.
TG/HDL	+++	+++	+++	-	-	++	Aterojenik lipid triadı ve vasküler kalıntı riskin göstergesidir.
AIP	+++	++	++	+	-	+	Plazma aterojenitesini normalize ederek vasküler riski hassas yansıtır.
VAI	++	+++	+++	-	-	+	Visseral yağ disfonksiyonunu ve metabolik bozulmayı bütüncül ölçer.
MHR	+++	++	++	+	+	++	Vasküler inflamasyon ile anti-oksidan savunma arasındaki dengenin aynasıdır.

Not: KVL: Kardiyovasküler hastalıklar, DM: Diyabet, IR: İnsülin direnci, MetS: Metabolik sendrom, NAFLD: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (MASLD), Mor.: Mortalite, YB: Yoğun bakım.

İşaret Sistemi: +++ Güçlü literatür, ++ Orta düzey literatür, + Sınırlı literatür, ± Çelişkili veri, - Belirgin veri yok.

Bu tablo, yüklenmiş literatürde bildirilen genel eğilimleri özetlemek amacıyla hazırlanmıştır; klinik karar verme sürecinde tek başına kullanılmamalıdır.

Kaynak: Agyeman ve ark., 2025; Huang ve ark., 2022; Liu ve ark., 2023; Nayak ve ark., 2024; Zahorec, 2021

GELECEK PERSPEKTİFİ VE STANDARDİZASYON

Tablo 4 Hesaplanabilir Biyobelirteçlerin Pratik Avantajları, Metodolojik Sınırlılıkları ve Klinik Yorumu

Değerlendirme Alanı	Avantaj	Sınırlılık	Klinik Yorum
Rutin laboratuvar verilerinden hesaplama	Ek ekipman veya ileri teknoloji gerektirmeden hızlı sonuç sunar.	Verilerin doğruluğu cihaz standardizasyonu na ve pre-analitik sürece bağlıdır.	Mevcut klinik verileri daha anlamlı biyobelirteçlere dönüştüren pratik bir yöntemdir.
Düşük maliyet	Sağlık sistemine ek finansal yük getirmeden yaygın tarama sağlar.	Finansal avantajı, metodolojik kısıtlılıkları her zaman tam olarak telafi etmez.	Kısıtlı kaynaklara sahip basamaklarda ilk değerlendirme için maliyet-etkin araçlardır.
Kompozit biyolojik bilgi	Tekil hücre sayımlarına göre daha dengeli ve istikrarlı veri sunar.	Bileşenlerin farklı patolojik durumlardan eş zamanlı etkilenmesi yorumu zorlaştırır.	İmmüno metabolik durumun bütüncül ve çok boyutlu bir yansıması olarak ele alınmalıdır.
Risk sınıflaması	Geleneksel skorlama sistemlerine (GRACE, SOFA) ek prognostik katkı sağlar.	Tanısal özgüllüğü düşük olup kesin teşhis aracı olarak kullanılamaz.	Statik ölçümler yerine dinamik değişimler üzerinden risk tahmini yapılmalıdır.
Cut-off standardizasyonu	Belirli popülasyonlar için hassas risk eşikleri tanımlanabilmektedir.	Evrensel eşik değerlerin yokluğu ve çalışmalar arası yüksek	Klinik uygulama öncesi popülasyona özgü yerel validasyonlar

		heterojenite mevcuttur.	yapılması zorunludur.
Biyolojik karıştırıcılar	Konakçı yanıtındaki fizyolojik değişimleri duyarlı şekilde yakalar.	Yaş, etnisite, obezite ve ilaçlar parametre düzeylerini doğrudan saptırabilir.	Sonuçlar mutlaka hastanın komorbiditeleri ve bazal özellikleri ışığında yorumlanmalıdır.
Metodolojik heterojenite	Farklı hastalık gruplarında çok geniş bir uygulama alanı mevcuttur.	Kanıt birikimi büyük oranda retrospektif ve tek merkezli verilere dayanır.	Mevcut literatür verileri genel popülasyona genellenirken temkinli olunmalıdır.
Prospektif validasyon	Bazı vasküler sonlanımlarda güçlü bağımsız öngörü kapasitesi kanıtlanmıştır.	Rutin rehberlere girebilmesi için çok merkezli prospektif kanıt ihtiyacı sürer.	Klinik geçerlilikleri halen akademik düzeyde gelişim aşamasında olan yardımcı araçlardır.
Elektronik sağlık kayıtlarına entegrasyon	Laboratuvar sistemleri üzerinden otomatik hesaplama ve erken uyarı imkânı sunar.	Algoritmaların doğruluğu veri kalitesine ve temizlik süreçlerine bağlıdır.	Yapay zekâ desteğiyle daha hassas kişiselleştirilmiş risk modelleri oluşturulabilir.

Not: Bu tablo, hesaplanabilir biyobelirteçlerin klinik kullanımına yönelik metodolojik bir çerçeve sunmaktadır; her bir indeks özelinde değişkenlik gösterebilir.

Kaynak: Agyeman ve ark., 2025; Liu ve ark., 2023; Nayak ve ark., 2024; Rashidian ve ark., 2026; Zahorec, 2021

Hesaplanabilir biyobelirteçlerin modern tıbbın evrensel karar destek araçları haline gelebilmesi için standardizasyon süreçlerinin tamamlanması temel bir gerekliliktir. Mevcut literatürdeki en

belirgin kısıtlılık, her bir indeks için tanımlanmış eşik değerlerdeki (cut-off) aşırı heterojenitedir. Örneğin, Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) için yapılan çalışmalarda 335 ile 1423 gibi geniş bir yelpazede cut-off değerleri rapor edilmiş; benzer belirsizlikler Lökosit-Glukoz İndeksi (1000–2000 aralığı), TyG İndeksi ve TG/HDL oranı (erkeklerde 2,6–4,0; kadınlarda 1,7–2,8) için de bildirilmiştir. Bu değişkenlik, indekslerin farklı klinik senaryolarda veya popülasyonlarda güvenilir bir şekilde karşılaştırılmasını zorlaştırmakta ve klinik uygulama kılavuzlarına girmesini geciktirmektedir.

Bu heterojenliğin temelinde, biyobelirteç bileşenlerinin karıştırıcı faktörler olarak tanımlanan pek çok değişkenden doğrudan etkilenmesi yatmaktadır. Biyobelirteç düzeylerinin yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre anlamlı farklılıklar sergilediği saptanmıştır; örneğin Asyalı popülasyonlar ile Batı toplumları arasındaki genetik altyapı ve beslenme kaynaklı bazal farklar, TyG ve VAI gibi metabolik indekslerin yorumlanmasında popülasyona özgü referans aralıklarının belirlenmesini zorunlu kılmaktadır. Ayrıca obezite durumu, sigara kullanımı, mevcut akut enfeksiyonlar ve özellikle steroid veya lipid düşürücü (statin) tedaviler gibi klinik değişkenler, hem hücresel hem de biyokimyasal parametreler üzerinde dramatik sapmalara yol açabilmektedir. Örnek olarak, sepsisin ileri evrelerinde gözlenen lenfosit apoptozu, SII değerlerinde doğrusal olmayan ("L-tipi") bir ilişkiye neden olarak prognostik yorumu karmaşıktırabilmektedir.

Teknik ve pre-analitik aşamalarda da standardizasyon ihtiyacı ciddiyetini korumaktadır. Trigliserid ve glukoz ölçümlerinde açlık durumu ve örneklemme zamanlaması en hassas değişkenler olarak tanımlanırken; antropometrik ölçümlerdeki operatör kaynaklı hatalar, VAI ve TyG-BMI gibi indekslerin kararlılığını etkileyebilmektedir. Mevcut literatürün büyük çoğunluğunun retrospektif, tek merkezli ve Latin veya Çin popülasyonları gibi

kısıtlı gruplarda yürütölmüş olması, sonuçların genel popölasyona genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Gelecekteki araştırmaların, bu düşük maliyetli araçların tanısal ve prognostik performansını netleştirmek amacıyla geniş ölçekli, çok etnik gruplu ve prospektif validasyon çalışmalarına odaklanması gerektiği vurgulanmaktadır.

Gelecek perspektifinde, bu pratik biyobelirteçlerin elektronik sağlık kayıtları (EHR) üzerinden laboratuvar sistemleri tarafından otomatik olarak hesaplanması ve kritik eşiklerde hekime uyarı veren sistemlere dahil edilmesi öngörülmektedir. Statik ölçümler yerine, hastalık seyri boyunca izlenen zaman içindeki değişimlerin (delta (Δ) değerleri) ve kümülatif yüklerin analizi, tek seferlik ölçümlere göre çok daha kararlı veriler sunma potansiyeline sahiptir. Modern makine öğrenmesi algoritmalarının bu hesaplanabilir indeksleri geniş veri setlerine entegre etmesi, geleneksel skortlama sistemlerinden (GRACE, SOFA gibi) daha yüksek bir ayırt edici güce sahip "immünometabolik risk modellerinin" geliştirilmesine olanak tanıyacaktır (Zhang ve ark., 2026). Özellikle lojistik regresyon ve rastgele orman (random forest) modellerinin, vasküler risk sınıflamasında başarılı performans sergilediği saptanmıştır (Zhang ve ark., 2026).

SONUÇ

Hemogram ve biyokimya tabanlı hesaplanabilir indeksler; düşük maliyetli, hızlı ve her sağlık basamağında uygulanabilir olmaları nedeniyle modern klinik pratiğin değerli yardımcı bileşenleridir. Bu araçlar; konakçının immün-inflamatuar durumunu, lipid aterosklerozunu ve metabolik homeostazını tekil parametrelerin ötesinde bütüncül bir perspektifle yansıtmaya kapasitesine sahiptir. Her ne kadar mevcut metodolojik kısıtlılıklar, cut-off belirsizlikleri ve popölasyonlar arası heterojenlik nedeniyle henüz kesin tanı koydurucu tek başına araçlar olarak konumlandırılmaları da; mevcut klinik risk skorlarını destekleyici,

mortalite öngörücü ve dinamik izlem sağlayıcı rolleriyle klinik yönetime özgün bir katma değer sunmaktadırlar.

Sonuç olarak, NLR ve TyG gibi en güçlü kanıt birikimine sahip parametrelerden, SII ve SII gibi yeni nesil kompozit modellere kadar bu hesaplanabilir araçlar, "immünometabolizma" eksenindeki bozulmaların pratik birer aynasıdır. Standardizasyon ve evrensel eşik değer çalışmalarının tamamlanması, bu biyobelirteçlerin klinik kılavuzlarda yer almasını ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin optimize edilmesine daha kararlı katkılar sunmasını sağlayacaktır. Düşük maliyetli ve hesaplanabilir bu yeni nesil araçların, teknolojik entegrasyon ve yapay zekâ desteğiyle birlikte modern tıbbın risk sınıflama modellerinde kalıcı ve güçlü bir konuma evrileceği öngörülmektedir.

Kaynakça

Agyeman, K. B., Shafi, N., Contreras, R., Parackal, V., Shah, D. N., Gurram, A., Keetha, N. R., & Ameen, D. (2025). The association between systemic immune-inflammation index and cardiovascular diseases: An in-depth umbrella review of meta-analyses with GRADE assessment. *Heliyon*, 11(3), e42736. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42736>

Akkaya, E., Gul, M., & Ugur, M. (2014). Platelet to lymphocyte ratio: A simple and valuable prognostic marker for acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiology*, 177(2), 597-598. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.143>

Amato, M. C., Giordano, C., Galia, M., Criscimanna, A., Vitabile, S., Midiri, M., & Galluzzo, A. (2010). Visceral Adiposity Index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, 33(4), 920-922. <https://doi.org/10.2337/dc09-1825>

Bodaghi, A., Fattahi, N., & Ramazani, A. (2023). Biomarkers: Promising and valuable tools towards diagnosis, prognosis and treatment of Covid-19 and other diseases. *Heliyon*, 9(2), e13323. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13323>

Boushehri, Y. G., Meymanatabadi, Z., Tanha, A. E., Azami, P., Alaei, M., Alamdari, A. A., Momtazi, H., Moezzi, N. D., Habibzadeh, A., & Khanmohammadi, S. (2025). Association of triglyceride glucose-body mass index (TyG-BMI) with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 20(8), e0324483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0324483>

Buonacera, A., Stancanelli, B., Colaci, M., & Malatino, L. (2022). Neutrophil to lymphocyte ratio: An emerging marker of the relationships between the immune system and diseases.

International Journal of Molecular Sciences, 23(7), 3636.
<https://doi.org/10.3390/ijms23073636>

Burlacu, A., Namolovan, C. A., Brinza, C., Covic, A., Floria, M., Voroneanu, L., & Covic, A. (2025). Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)—Independent prognostic marker of renal function decline in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 14(19), 6822.
<https://doi.org/10.3390/jcm14196822>

Chen, Y., Du, J., Zhou, N., Song, Y., Wang, W., & Hong, X. (2024). Correlation between triglyceride glucose-body mass index and hypertension risk: evidence from a cross-sectional study with 60,283 adults in eastern China. *BMC Cardiovascular Disorders*, 24(1), 270. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03934-8>

Ganjali, S., Blesso, C. N., Banach, M., Pirro, M., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2018). Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *Journal of Cellular Physiology*, 233(12), 9237-9246. <https://doi.org/10.1002/jcp.27028>

Gu, H., Lei, Y., Li, S., & Yan, F. L. (2023). Associations of triglyceride-glucose index and its derivatives with hyperuricemia risk: A cohort study in Chinese general population. *Journal of Clinical Hypertension*, 25(6), 612-622.
<https://doi.org/10.1111/jch.14652>

Hu, B., Yang, X. R., Xu, Y., Sun, Y. F., Sun, C., Guo, W., Zhang, X., Wang, W. M., Wu, S. J., Zhou, J., & Fan, J. (2014). Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 20(23), 6212-6222. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>

Huang, Y. W., Yin, X. S., & Li, Z. P. (2022). Association of the systemic immune-inflammation index (SII) and clinical

outcomes in patients with stroke: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 13, 1090305. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1090305>

Khalaji, A., Behnoush, A. H., Khanmohammadi, S., Ghanbari Mardasi, K., Sharifkashani, S., Sahebkar, A., Vinciguerra, C., & Cannavo, A. (2023). Triglyceride-glucose index and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, 22(1), 244. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01973-7>

Kosmas, C. E., Rodriguez Polanco, S., Bousvarou, M. D., Papakonstantinou, E. J., Peña Genao, E., Guzman, E., & Kostara, C. E. (2023). The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio as a risk marker for metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Diagnostics*, 13(5), 929. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050929>

Kurniawan, R. B., Siahaan, P. P., Saputra, P. B. T., Arnindita, J. N., Savitri, C. G., Faizah, N. N., Andira, L. H., D'Oria, M., Putranto, J. N. E., & Alkaff, F. F. (2024). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker in patients with peripheral artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Vascular Medicine*, 29(6), 687-699. <https://doi.org/10.1177/1358863X241281699>

Libby, P. (2012). Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(9), 2045-2051. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705>

Liu, X., Tan, Z., Huang, Y., Zhao, H., Liu, M., Yu, P., Ma, J., Zhao, Y., Zhu, W., & Wang, J. (2022). Relationship between the triglyceride-glucose index and risk of cardiovascular diseases and mortality in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, 21(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01546-0>

Liu, Y., Gao, Y., Liang, B., & Liang, Z. (2023). The prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Aging Male*, 26(1), 2261540. <https://doi.org/10.1080/13685538.2023.2261540>

Nayak, S. S., Kuriyakose, D., Polisetty, L. D., Patil, A. A., Ameen, D., Bonu, R., Shetty, S. P., Biswas, P., Ulrich, M. T., Letafatkar, N., Habibi, A., Keivanlou, M. H., Nobakht, S., Alotaibi, A., Hassanipour, S., & Amini-Salehi, E. (2024). Diagnostic and prognostic value of triglyceride glucose index: a comprehensive evaluation of meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, 23(1), 310. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02392-y>

Quiroga Castro, W., Conci, E., Zelaya, F., Isa, M., Pacheco, G., Sala, J., & Blanco, M. (2010). Estratificación del riesgo en el infarto agudo de miocardio según el índice leucoglucémico: ¿El Killip-Kimball de laboratorio? *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*, 39(1), 29-34.

Rashidian, P., Mirchandani, M., Somu, K. P., Jala, S. R. A., Mahapatro, A., Hashemi, S. M., Nasrollahizadeh, A., Joukar, F., Eshraghi, R., Letafatkar, N., & Amini-Salehi, E. (2026). Association between atherogenic index of plasma and various metabolic conditions: An umbrella review on meta-analyses. *BMC Cardiovascular Disorders*, 26(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s12872-025-05409-w>

Sadeghi, R., Dizaji, S. R., Vazirizadeh-Mahabadi, M., Sarveazad, A., & Forouzannia, S. A. (2023). Prognostic value of the leuko-glycemic index in acute myocardial infarction; a systematic review and meta-analysis. *Archives of Academic Emergency Medicine*, 11(1), e25. <https://doi.org/10.22037/aaem.v11i1.1915>

Saylik, F., & Akbulut, T. (2022). Systemic immune-inflammation index predicts major cardiovascular adverse events in patients with ST-segment elevated myocardial infarction. *Arquivos*

Brasileiros de Cardiologia, 119(1), 14-22.
<https://doi.org/10.36660/abc.20210426>

Simental-Mendía, L. E., Rodríguez-Morán, M., & Guerrero-Romero, F. (2008). The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 6(4), 299-304.
<https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>

Song, K., Xu, Y., Wu, S., Zhang, X., Wang, Y., & Pan, S. (2025). Research status of triglyceride glucose-body mass index (TyG-BMI index). *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 12, 1597112. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1597112>

Xia, Y., Xia, C., Wu, L., Li, Z., Li, H., & Zhang, J. (2023). Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), 1128.
<https://doi.org/10.3390/jcm12031128>

Ye, Z., Hu, T., Wang, J., Xiao, R., Liao, X., Liu, M., & Sun, Z. (2022). Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 933913.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.933913>

Zahorec, R. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislava Medical Journal*, 122(7), 474-488. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078

Zhang, G. N., & Wang, S. P. (2024). Association between systemic immune-inflammation index and adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Angiology*, 76(10), 946-954. <https://doi.org/10.1177/00033197241263399>

Zhang, X., Zhang, Y., Liao, B., Feng, J., & Yu, L. (2026). Systemic immune-inflammation index (SII) a novel prognostic marker in diseases. *BMC Infectious Diseases*, 26(1), 534. <https://doi.org/10.1186/s12879-026-12703-1>

