

Araştırma Makalesi / Research Article

İlaç-İlaç Etkileşimlerini Keşfetmek: Bir Ağ Analizi ve Görselleştirme Yaklaşımı

İlhan UYSAL^{1*}, Utku KÖSE²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye,
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6091-9110>, ilhanuysal@gmail.com

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Isparta, Türkiye,
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9652-6415>, utkukose@sdu.edu.tr

Geliş/ Received: 20.03.2023;

Kabul / Accepted: 07.05.2023

ÖZET: Bu makale, ağ analizi ve görselleştirme yoluyla ilaç-ilaç etkileşimlerinin karmaşıklığını araştırmaktadır. İlaç-ilaç etkileşimlerini analiz etmek ve ilaçlar arasındaki ilişkileri keşfederek etkileşimli bir görselleştirme aracı sağlamak için ağ tabanlı bir yaklaşım sunulmaktadır. Ağ tabanlı yaklaşım, büyük bir ilaç-ilaç etkileşimi veri kümesine uygulanmakta ve ortaya çıkan ağın özelliklerini analiz etmektedir. Ayrıca, ilaç-ilaç etkileşimlerinin daha fazla araştırılması için ağ tabanlı yaklaşımın potansiyeli de tartışılmaktadır. Son olarak, ilaçlar arasındaki ilişkileri keşfetmek için etkileşimli bir görselleştirme aracı sağlayarak ağ tabanlı yaklaşımın etkinliği gösterilmektedir. Bu çalışmanın sonuçları, ilaç-ilaç etkileşimlerinin karmaşıklığının daha iyi anlaşılmasını sağlayacağı öngörülmekte ve ilaç keşfi ve geliştirmede ağ analizi ve görselleştirmenin potansiyel uygulamalarını önermektedir. Aynı zamanda kullanıcıların web uygulamasını ziyaret edebilmeleri ve grafiklerle doğrudan etkileşim kurabilmeleri için Pyvis ağ grafiklerini çevrimiçi olarak <https://iuysal1905-streamlit-pyvis-network-app2-91q9sv.streamlit.app> adresinde yayınlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İlaç-ilaç etkileşimi, Ağ analizi, Görselleştirme.

*Sorumlu yazar / Corresponding author: ilhanuysal@gmail.com

Bu makaleye atıf yapmak için /To cite this article

Uysal, İ., Köse, U. (2023). İlaç-İlaç Etkileşimlerini Keşfetmek: Bir Ağ Analizi ve Görselleştirme Yaklaşımı. Journal of Materials and Mechatronics: A (JournalMM), 4(1), 257-270.

Exploring Drug-Drug Interactions: A Network Analysis and Visualization Approach

ABSTRACT: This article investigates the complexity of drug-drug interactions through network analysis and visualization. A network-based approach is presented to analyze drug-drug interactions and provide an interactive visualization tool by exploring relationships between drugs. The network-based approach is applied to a large drug-drug interaction dataset and the properties of the resulting network are analyzed. The potential of the network-based approach for further exploration of drug-drug interactions is also discussed. Finally, the effectiveness of the network-based approach is demonstrated by providing an interactive visualization tool to discover relationships between drugs. The results of this study are expected to facilitate a better understanding of the complexity of drug-drug interactions and suggest potential applications of network analysis and visualization in drug discovery and development. It has also published Pyvis network graphs online at <https://iuysal1905-streamlit-pyvis-network-app2-91q9sv.streamlit.app> so that users can visit the web application and interact with the graphs directly.

Keywords: Drug-drug interaction, Network analysis, Visualization.

1. GİRİŞ

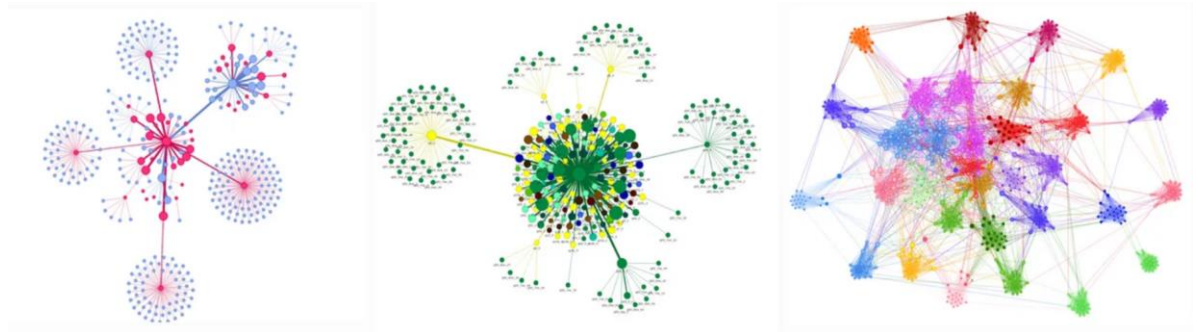
İlaç-İlaç Etkileşimleri (DDI), birlikte alınan iki veya daha fazla ilacın etkilerini ifade etmektedir. İki veya daha fazla ilaç birlikte alındığında, ciddi yan etkilere ve hatta ölüme neden olabilecek şekilde etkileşime girebilirler. Bu etkileşimler, ilaçlar birlikte alındığında veya bir ilaç başka bir ilacın metabolizmasını etkilediğinde meydana gelebilmektedir. Doğru ilaçları, doğru dozlarda ve doğru kombinasyonlarda alındığından emin olmak için ilaç-ilaç etkileşimlerinin potansiyel risklerini anlamak önemlidir.

İlaç-ilaç etkileşimleri, ilaçlardan birinin veya her ikisinin etkinliğinin artmasına veya azalmasına neden olabilir veya beklenmeyen bir şekilde zararlı reaksiyonlara, yan etkilere neden olabilir. Örneğin bir ilaç başka bir ilacın emilimini engelleyerek vücuttaki ilaç miktarının artmasına neden olabilir. Bu, yan etki veya toksisite riskinin artmasıyla sonuçlanabilir. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin farkında olmak ve bunları doktor ile görüşmek son derece önemlidir. Doktor, ilaçlardan herhangi birinin birbiriyle etkileşime girip girmediğini belirlemeye yardımcı olabilir ve bunların nasıl yönetileceği konusunda tavsiyede bulunabilir. Etiketleri dikkatlice okumak ve herhangi bir ilacı almak için talimatları takip etmek de önemlidir. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin farkında olarak, ilaçlardan en iyi şekilde yararlanmak kritik bir önem arz etmektedir.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde ilaç-ilaç etkileşimlerinin ve analizlerinin farklı yönlerini kapsayan birçok çalışma bulunmaktadır. Tüm bu çalışmalarda ilaç-ilaç etkileşimleriyle ilişkili risklerin kapsamlı değerlendirmelerinin yapılmasının önemi tartışılmıştır. Swapna ve arkadaşları, Amiodarone ve Levofloxacin üzerine DDI çalışmalarının bir incelemesini yapmıştır (Swapna ve ark., 2019). Azuaje, ilaç etkileşim ağlarını ve bunların potansiyel klinik uygulamalarını tanıtmıştır (Azuaje, 2013). Correia ve diğerleri, ağ analizi yoluyla potansiyel ilaç etkileşimlerini ve reaksiyonlarını izlemek için Instagram verilerini kullanmışlardır (Correia ve ark., 2016). Zagidullin ve arkadaşları, ilaç kombinasyonlarını araştırmak için kapsamlı bir kaynak sağlamak üzere bir kanser ilacı kombinasyonu veri portalı geliştirmişlerdir (Zagidullin ve ark., 2019). Niu ve arkadaşları, farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşimlerini, ilgili mekanizmaları ve bunların ilaç etkinliğini ve güvenliğini nasıl etkileyebileceğini tartışmışlardır (Niu ve ark., 2019). Lin ve arkadaşları, ilaç-ilaç etkileşimlerini tahmin etmek için bir Bilgi Grafiği Sinir Ağı (KGNN) önerirken (Niu ve ark., 2020),

Feng ve arkadaşları, DPDDI adı verilen ilaç-ilaç etkileşimleri analizi için derin öğrenme tabanlı bir tahmin yazılımı geliştirmişlerdir (Feng ve ark., 2020). Van Haarst ve arkadaşları, rifampin ilaç-ilaç etkileşimi çalışmalarındaki son nitrozamin safsızlıkları sorununu ele almıştır (Van Haarst ve ark., 2023). Hauben, ilaç-ilaç etkileşimlerinin farmakovijilansı için yapay zekâ ve veri madenciliğinin kullanımını gözden geçirmiş ve bu araçların ilaç-ilaç etkileşimlerinin tanımlanması ve değerlendirilmesindeki iyileştirme potansiyelini vurgulamıştır (Hauben, 2023). Juhi ve arkadaşları, ChatGPT'nin yaygın ilaç-ilaç etkileşimlerini tahmin etme ve açıklama kapasitesini incelemişler ve ChatGPT'nin ilaç-ilaç etkileşimlerini tahmin etmede etkili olduğunu ve mevcut bilgilerle tutarlı açıklamalar sağladığını ifade etmişlerdir (Juhi, 2023). Zhu ve arkadaşları, ilaç-ilaç etkileşimleri ile akut böbrek hasarı gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmak için korelasyon tabanlı bir ağ analizi gerçekleştirmiş ve belirli ilaç çiftlerinin daha yüksek akut böbrek hasarı riski ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (Zhu ve ark., 2023). Vo ve arkadaşları, ilaç-ilaç etkileşimleri tahmininde açıklanabilir yapay zekaya giden yolda sistematik bir inceleme gerçekleştirmiş ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin altında yatan mekanizmalar hakkında içgörü sağlayabilecek şeffaf ve yorumlanabilir yapay zekâ modelleri geliştirmenin önemini tartışmışlardır (Vo ve ark., 2022). Al-Rabeah ve Lakizadeh, ilaç-ilaç etkileşimi olaylarını tahmin etmek için çizge sinir ağı tabanlı bir özellik çıkarma yaklaşımı önermiş ve yaklaşımlarının ilaç-ilaç etkileşimlerini tahmin etmede diğer birkaç makine öğrenimi modelinden daha iyi performans gösterdiğini tespit etmişlerdir (Al-Rabeah ve Lakizadeh, 2022).

İlaç-ilaç etkileşimleri, ciddi yan etkilere ve hatta ölüme neden olabildikleri için tıp alanında önemli bir endişe kaynağıdır. İlaç-ilaç etkileşimlerinin karmaşıklığı göz korkutucu olabilse de ağ analizi ve görselleştirme, bunları keşfetmek ve anlamak için güçlü bir araç sağlayabilmektedir. Ağ analizi ve görselleştirme, ilaçlar arasındaki etkileşimlerdeki kalıpları belirlemeye ve gözden kaçmış olabilecek potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini belirlemeye yardımcı olabilmektedir. Buna ilaveten, ağ analizi ve görselleştirme, ilaç-ilaç etkileşimlerini tahmin etmeye ve önlemeye yönelik stratejiler geliştirmek için kullanılabilir. İlaç-ilaç etkileşimlerinin ağ analizi ile görselleştirilmesi ile ortaya çıkan bazı ağ örnekleri Şekil 1'de verilmiştir. Bu ağlar, düğüm başına veya kenar başına özelleştirilebilir. Düğümlere renkler, boyutlar, etiketler verilebilir. Her grafikte etkileşime girilebilir, düğümlerin ve kenarların sürüklenmesi, üzerine gelinmesi ve seçilmesi sağlanmaktadır. Her grafiğin düzen algoritması, daha büyük grafiklerin işlenmesiyle ilgili denemelere izin vermek için de değiştirilebilmektedir.



Şekil 1. İlaç-ilaç etkileşimleri için ağ örnekleri (Leung, 2021)

2. MATERYAL VE YÖNTEM

İlaç-ilaç etkileşimleri, iki veya daha fazla ilacın birbiriyle reaksiyona girerek beklenmeyen zararlı reaksiyonlarla sonuçlanmasıyla ortaya çıkmaktadır. İlaç-ilaç etkileşimleri, çoklu varlıklar arasındaki bağlantıları içerdiği için, bu ilaç etkileşimlerini ağlarla analiz etmenin uygun olacağı öngörülmüştür. Bu çalışmada 'Mendeley Data' web sitesindeki çoklu tip ilaç-ilaç etkileşimlerinin verileri kullanılmıştır (Hui, 2020). Ham veriler, her satırın belirli bir ilaç çifti arasındaki etkileşimi ifade ettiği 122696 satır ve 5 sütundan oluşmaktadır. Python ile birkaç veri ön işleme adımından sonra veri kümesi Şekil 2'deki hale getirilmiştir. Daha sonra birinci ve ikinci sütun olan drug1_id ve drug2_id sütunları ver kümesinden çıkartılmıştır. Son veri kümesinde ilaç isimleri ile etkileşim tipi sütunları bulunmaktadır. Burada hangi ilacın hangi ilaç ile nasıl etkileşime girdiği etkileşim tipinde belirtilmektedir. İlaç-ilaç etkileşimleri genellikle farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler olarak sınıflandırılır. Metabolik etkileşimler, bir ilacın metabolizması başka bir ilacı etkileyerek, ilacın farmakokinetiğini değiştirir. Metabolik etkileşimler, bir ilacın metabolizmasını artırarak (indüksiyon) veya azaltarak (inhibisyon) oluşabilir. Serum konsantrasyon etkileşimi ise bir ilacın serum konsantrasyonunu artırıp diğer ilacın serum konsantrasyonunu azaltarak, ilaçların etkisini değiştiren bir etkileşim türüdür. Bu etkileşim türü, ilaçların metabolizmasını değiştirerek veya böbreklerden atılımlarını etkileyerek ortaya çıkabilir. Bir ilacın serum konsantrasyonu, vücutta ilacın etki gösterme süresi ve şiddetiyle ilgili olarak önemlidir. İki veya daha fazla ilacın aynı zamanda kullanılması, bir ilacın diğerinin metabolizmasını engelleyebilir veya hızlandırabilir. Bu durumda, ilaçların serum konsantrasyonu değişebilir ve bu da ilaçların beklenen etkilerini değiştirebilir veya yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir (Büyükokuroğlu ve ark., 2019). Bu nedenle, ilaç-ilaç etkileşimleri, hastaların tedavisi sırasında dikkate alınması gereken önemli bir konudur.

	drug1_id	drug2_id	drug1_name	drug2_name	interaction_type
0	DB00006	DB00346	Bivalirudin	Alfuzosin	serum concentration
1	DB00006	DB13783	Bivalirudin	Acemetacin	risk or severity of bleeding
2	DB00006	DB06605	Bivalirudin	Apixaban	anticoagulant activities
3	DB00006	DB06695	Bivalirudin	Dabigatran etexilate	anticoagulant activities
4	DB00006	DB09075	Bivalirudin	Edoxaban	anticoagulant activities
...
222691	DB13955	DB14033	Estradiol dienanthate	Acetyl sulfisoxazole	metabolism
222692	DB13956	DB14033	Estradiol valerate	Acetyl sulfisoxazole	metabolism
222693	DB14011	DB14033	Nabiximols	Acetyl sulfisoxazole	metabolism
222694	DB14019	DB14033	Fosnetupitant	Acetyl sulfisoxazole	metabolism
222695	DB14033	DB00532	Acetyl sulfisoxazole	Mephenytoin	metabolism

222696 rows × 5 columns

Şekil 2. İlaç etkileşimleri verilerinin örnek satırları

Çalışmada kullanılan veri setinde, ilaç etkileşimlerinin öneminin sağlanamaması bir dezavantaj olarak düşünülmektedir. Bu sebeple, tüm etkileşimler için "eşit" önem derecesini belirtmek üzere 1 (bir)' lerle doldurulmuş özel bir sütun (ağırlık) eklenmiştir.

Basit bir şekilde bağlı olan nesnelere koleksiyonu ağ olarak tanımlanmaktadır. Varlıklar (düğümler) arasındaki bağlantıları ya da ilişkileri (kenarlar) modellemek için son derece faydalıdır.

Veri setinde, ikili ilaç etkileşimi, iki düğüm (iki ilaç bileşiği) arasındaki ilişkiyi ifade etmektedir. İlaçlar arasında bir dizi yönlendirilmemiş bağlantı olduğu dikkate alındığında, ağların oluşturulması, yönlendirilmesi ve analiz edilmesi için Python paketlerinden NetworkX paketi kullanılmıştır. NetworkX ile ağlar standart ve standart olmayan veri formatlarında yüklenebilir ve depolanabilir, birçok rastgele ve klasik ağ türü oluşturulabilir, ağ yapısı analiz edilebilir, ağ modelleri oluşturulabilir, yeni ağ algoritmaları tasarlanabilir, ağlar çizilebilir ve çok daha fazlası yapılabilir (Hagberg ve ark., 2008). Pandas DataFrame'den bir ağ grafiği nesnesi oluşturulduktan sonra ağ grafiğinin özeti Şekil 3'de verilmiştir. Buna göre Ağın, 222271 belgelenmiş etkileşim (uç) ile toplam 1868 ilaç varlığına (düğüm) sahip olduğu tespit edilmiştir. Ortalama derece yaklaşık 238 bulunmuştur, yani her ilaç ortalama olarak diğer 238 ilaçla etkileşime girmiştir. Ağ yoğunluğu, tüm düğümler bağlı olarak düşünüldüğünde, bir ağdaki potansiyel bağlantıların gerçekte var olan bağlantılara oranını tanımlamaktadır; Sıfır, sıfır kenarlı bir grafiği temsil ederken, bir, tüm düğümlerin birbirine bağlı olduğu tam bir grafiği tanımlamaktadır (Ladd ve ark., 2017). 0,127'lik düşük ağ yoğunluğu beklenen ve mantıklı bir değerdir çünkü çok fazla ilacın birbiriyle etkileşime girmesi beklenmemektedir.

```
Graph named 'Drug Interactions Network' with 1868 nodes and 222271 edges
Network density: 0.12746519339044304
average degree: 237.97751605995717
```

Şekil 3. İlaç etkileşimlerinin yönlendirilmemiş ağ grafiğinden özet sonuçlar

Bir düğümün sahip olduğu bağlantı sayısı düğüm derecesi ile ifade edilmektedir. Ağlarla analiz yapılırken, derece merkeziliği isminde bir kavram ortaya çıkmaktadır. Basitçe ifade etmek gerekirse, bir düğümün merkezi derecesi, sahip olduğu kenar sayısıdır. Bu, 10 etkileşime sahip bir ilaç düğümünün merkezi derecesinin 10 olacağını ifade etmektedir. Her bir düğümün derece merkeziliği hesaplanarak, ilaç etkileşimlerinde en sık yer alan ilk 20 ilaç Şekil 4'te verilmiştir. Buna göre ilaç etkileşimlerinde en fazla bulunan ilacın, düğüm derecesi 1028 olan Amiodaron olduğu tespit edilmiştir. Anti-ritmik bir ilaç olarak sıkça kullanılan Amiodaron, tiroid fonksiyon bozukluğu, yavaş kalp atışı, hepatit, korneada küçük çöküntüler ve ışığa karşı artan hassasiyet gibi bir dizi yan etkiyle ilişkilendirilir (Yakut ve ark., 2017).

```
Top 20 drugs by degree:
('Amiodarone', 1028)
('Nefazodone', 986)
('Phenobarbital', 976)
('Venlafaxine', 969)
('Primidone', 947)
('Phenytoin', 935)
('Fluvoxamine', 933)
('Curcumin', 924)
('Ziprasidone', 920)
('Carbamazepine', 917)
('Fosphenytoin', 916)
('Pentobarbital', 899)
('Verapamil', 878)
('Clozapine', 855)
('Diltiazem', 849)
('Vemurafenib', 842)
('Cyclosporine', 841)
('Pitolisant', 815)
('Stiripentol', 813)
('Rifampicin', 811)
```

Şekil 4. En çok etkileşime giren ilk 20 ilaç ve karşılık gelen düğüm derecesi

2.1. Ağ Analizi ve Görselleştirmeye Genel Bakış

Ağlarla çalışmanın en güzel tarafı görselleştirmedir. Bu tarz görselleştirmeleri kolaylıkla oluşturulmasına yardımcı olan, etkileşimli ağ grafikleri meydana getirmesiyle bilinen Pyvis aracıdır. Pyvis aracı, minimum Python koduyla hızlı bir şekilde görsel ağ grafikleri oluşturmak için kullanılan Python kütüphanelerinden biridir.

Ağ analizi ve görselleştirme, çoklu ağlarda özellikleri ve ilişkileri incelemek için kullanılan bir tekniktir. Ağlar, birçok noktayı veya aktörü temsil eden bağlantılar arasındaki ilişkilerin gösterildiği, karmaşık yapılara sahiptir. Ağ analizi ve görselleştirme, bu karmaşık yapıların daha anlaşılabilir hale getirilmesine yardımcı olmaktadır.

Ağ analizi ve görselleştirme, ağların temel özelliklerini ölçmek için kullanılan birtakım teknikleri içermektedir. Bu teknikler arasında, ağlar arasındaki bağlantıların sayısının (bağlanma sayısı) ölçülmesi, ağlar arasındaki bağlantılar arasındaki uzaklıklar ölçülmesi ve aktörler arasındaki ilişkilerin gösterilmesi sayılabilir. Bunun yanı sıra, ağ analizi ve görselleştirmenin kullanabileceği diğer teknikler de mevcuttur.

Ağ analizi ve görselleştirmenin en büyük avantajlarından biri, karmaşık verilerin daha anlaşılabilir hale getirilmesine yardımcı olmasıdır. Görsel olarak sunulmuş veriler, daha kolay anlaşılabilir şekilde sunulmaktadır. Ayrıca, ağ analizi ve görselleştirmenin kullanarak elde edilen sonuçlar, karar verme süreçlerinde kullanmanın daha kolay hale gelmesine yardımcı olur.

2.2. İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Karmaşıklığını Keşfetmek

İlaç-ilaç etkileşimleri, sağlık hizmetlerinde önemli ve karmaşık bir konudur. İki veya daha fazla ilaç, bir veya her iki ilacın etkinliğini veya toksisitesini etkileyecek şekilde etkileşime girdiğinde ortaya çıkabilir. Bu etkileşimlerin, advers olay riskinde artış ve hatta ölüm dahil olmak üzere ciddi sonuçları olabilir.

Farklı ilaç-ilaç etkileşimleri türlerini anlamak için, bu etkileşimlere yol açabilecek farklı farmakokinetik ve farmakodinamik mekanizmaları anlamak gerekmektedir. Farmakokinetik etkileşimler, ilaçların vücutta emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve eliminasyonunu etkileyen etkileşimlerdir. Farmakodinamik etkileşimler, ilaçların istenen etkileri oluşturmak için vücuttaki reseptörlerle nasıl etkileşime girdiğini etkileyen etkileşimlerdir.

Farklı ilaç-ilaç etkileşimleri türlerini anlamının yanı sıra, ilaç-ilaç etkileşimlerinin ciddiyetini etkileyebilecek çeşitli faktörleri anlamak da önemlidir. Bunlar, hastaya özgü faktörleri (yaş, cinsiyet, genetik ve komorbiditeler gibi), ilaca özgü faktörleri (dozaj, formülasyon ve uygulama yolu gibi) ve çevresel faktörleri (diyet ve yaşam tarzı gibi) barındırmaktadır.

İlaç-ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi ve yönetimi, büyük önem taşıyan bir konudur. Bu bağlamda, ilaçlar arasındaki etkileşimlerin tespiti ve etkilerinin anlaşılması, güvenli ve etkili tedavi stratejilerinin oluşturulması için gereklidir. Bu, kapsamlı ilaç incelemeleri yoluyla potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesini, klinik karar destek araçları aracılığıyla ilaç-ilaç etkileşimleri riskinin değerlendirilmesini ve doz ayarlamaları, ilaç ikameleri veya diğer müdahaleler aracılığıyla ilaç-ilaç etkileşimlerinin yönetilmesini içermektedir.

İlaç-ilaç etkileşimlerinin karmaşıklığını keşfetmek, güvenli ve etkili sağlık hizmeti sağlamanın önemli bir parçasıdır. Sağlık profesyonelleri, farklı ilaç-ilaç etkileşimlerini türlerini, ciddiyetlerini etkileyen faktörleri ve bunların nasıl değerlendirilip yönetileceğini anlayarak, hastaların uygun ilaçları yan etki riski minimum düzeyde olacak şekilde almalarına yardımcı olabilir.

2.3. Ağ Analizi ve Görselleştirme Teknikleri

Ağ analizi ve görselleştirme teknikleri, ağların yapısını keşfetmek, analiz etmek ve görselleştirmek için kullanılır. Bu teknikler, bir ağ içindeki farklı ögeler arasındaki ilişkileri daha iyi anlamamıza ve verilerdeki kalıpları ve eğilimleri belirlemeye olanak tanır. Ağ yapılarını anlayarak, bilgilerin bir sistemde nasıl aktığına dair içgörüler elde edebilir, gizli ilişkileri ortaya çıkarabilir ve potansiyel güvenlik açığı alanları belirlenebilmektedir.

Ağ analizi ve görselleştirme teknikleri, sosyal ağ analizi, biyoloji, bilgisayar bilimi, ekonomi ve pazarlama gibi çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Her alanda, bu teknikler bir ağın yapısına ve içinde bilgi alışverişinin nasıl yapıldığına dair fikir edinmek için kullanılabilir. Örneğin, sosyal ağ analizinde bu teknikler, farklı insanların birbirine nasıl bağlı olduğunu ve ağ üzerinden bilginin nasıl aktığını anlamak için kullanılabilir. Biyolojide, bu teknikler gen ağlarını analiz etmek ve gen ekspresyon modellerini belirlemek için kullanılabilir. Bilgisayar biliminde, bu teknikler bir bilgisayar ağının yapısını ve düğümler arasında veri alışverişinin nasıl yapıldığını belirlemek için kullanılabilir.

Ağ analizi ve görselleştirme teknikleri, karmaşık sistemleri daha iyi anlamamıza yardımcı olabilecek güçlü araçlardır. Bu tekniklerden yararlanarak, ağların yapısına ve bunlar içinde bilgi alışverişinin nasıl yapıldığına dair daha derin içgörüler elde edilebilir.

2.4. Ağ Analizi ve Görselleştirme Uygulamaları

Ağ analizi ve görselleştirme, karmaşık sistemleri anlamak için güçlü araçlardır. Bir sosyal ağdaki etkili aktörleri belirlemek, farklı veri kaynakları arasındaki anlamlı ilişkileri keşfetmek ve büyük veri kümelerindeki gizli kalıpları ortaya çıkarmak gibi çeşitli sorunlara ilişkin içgörüler elde etmek için kullanılabilirler. Ağ analizi ve görselleştirme, halk sağlığı, ekonomi, sosyoloji, bilgisayar bilimi ve daha fazlasını içeren birçok farklı alana uygulanabilir.

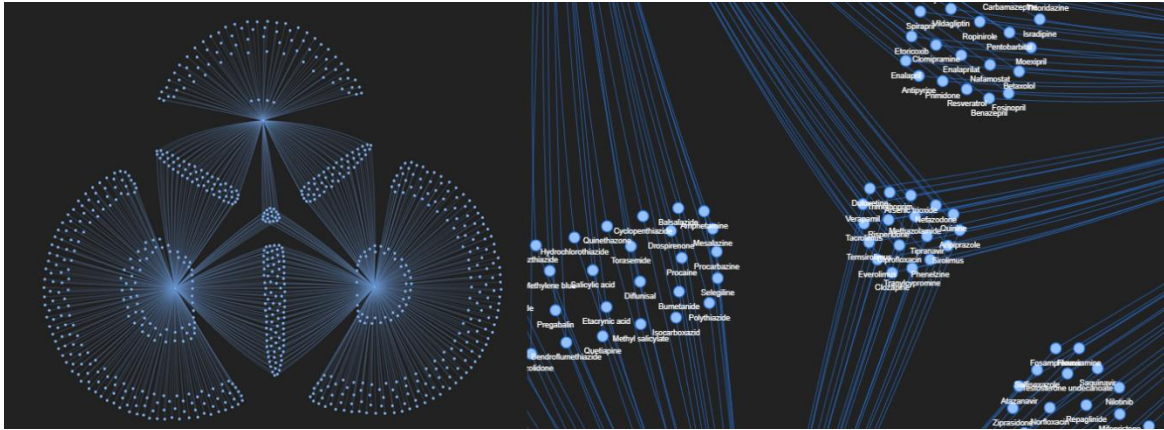
Halk sağlığında, farklı hastalıklar veya sağlık durumları arasındaki ilişkileri ortaya çıkarmak için ağ analizi ve görselleştirme kullanılabilir. Bu, araştırmacıların hastalıkların altında yatan nedenleri anlamalarına ve önleme veya tedavi için stratejiler geliştirmelerine yardımcı olabilir. Ekonomide, farklı ekonomik politikaların bir ülke ekonomisi üzerindeki etkisini anlamak için ağ analizi ve görselleştirme kullanılabilir. Sosyolojide ağ analizi ve görselleştirme, araştırmacıların sosyal ağların yapısını ve içinde bireylerin oynadığı rolleri anlamalarına yardımcı olabilir.

Bilgisayar biliminde ağ analizi ve görselleştirme, bilgisayar ağlarındaki sorunları teşhis etmek, internetteki kötü niyetli aktörleri belirlemek veya büyük veri kümelerinin yapısını görselleştirmek için kullanılabilir. Ağ analizi ve görselleştirme, farklı veri parçaları arasındaki ilişkileri görselleştirmek veya kullanıcıların büyük veri kümelerini sezgisel bir şekilde keşfetmesine olanak tanıyan etkileşimli görselleştirmeler oluşturmak için de kullanılabilir.

Ağ görselleştirmesinin görünümünü yapılandırmak veya değiştirmek için ForceAtlas2Based, Hrepulsion, Repulsion, Barnes Hut gibi pek çok özelleştirme bulunmaktadır. Bu çalışmada The Popular Repulsion Solver ve Barnes Hut Physics modelleri, hiyerarşik olmayan düzenler için en hızlı, varsayılan ve önerilen çözücü oldukları için tercih edilmiştir. Tüm ilaç etkileşimi verileri bir Pyvis Barnes Hut grafiği ile çizdirildiği zaman ortaya çıkan görüntü Şekil 5'te verilmiştir.

rollerine dayanarak daha fazla araştırma yapmak için üç ilaç Metformin, Lisinopril ve Simvastatin seçilmiştir. Metformin, Lisinopril ve Simvastatin ilaçlarından en az birini kapsayan etkileşimleri görmek için veriler filtrelendikten sonra ortaya çıkan grafik Şekil 7’de verilmiştir.

Metformin, Lisinopril ve Simvastatin ile ortak etkileşimleri olan farklı ilaçlar ağ grafiğinden kolaylıkla tespit edilebilmektedir. Bu ağ grafiği etkileşimli olduğu için ilaç etkileşimlerini keşfetmek de eğlenceli bir hal almaktadır. Grafikler ayrıntılı bir şekilde incelendiğinde, 222296 ilaçtan seçilen üç ilaç (Metformin, Lisinopril ve Simvastatin) ile de etkileşimde bulunan (yani kenarları olan) 17 ilaç tespit edilmiş ve Çizelge 1’de isimleri ile açıklamaları verilmiştir. Buna göre diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi hastalıkları için kullanılan Metformin, Lisinopril ve Simvastatin ilaçlarının üçü ile de etkileşim gösteren ilaçlar arasında Methazolamide, Aripiprazole, Arsenic trioxide, Duloxetine, Verapamil, Tranlycypromine, Clozapine, Ciproflaxacin, Nefazodone, Phenelzine, Trimethoprim, Tipranavir, Risperidone, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus ve Temsirolimus yer almaktadır. Bu ilaçlar arasında, bipolar bozukluk, depresif bozukluk, şizofreni, HIV enfeksiyonu, glokom, mesane enfeksiyonu, hiperkalemi, organ nakli reddi ve renal hücreli karsinom gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadırlar.



Şekil 7. Metformin, Lisinopril ve Simvastatin içeren ilaç etkileşimlerinin ağ görselleştirilmesi

Çizelge 1. Metformin, Lisinopril ve Simvastatin ile etkileşime giren ilaçlar ve açıklamaları

İlaç İsmi	İlaç Açıklaması
Methazolamide	Belirli tipte glokomlu (göz tansiyonu) kişilerde göz içindeki basıncı (göz içi basıncı) düşürmek için kullanılmaktadır. (Jiang ve ark., 2017)
Aripiprazole	Şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde önerilmekte ve kullanılmaktadır. (Korkmaz ve ark., 2015)
Arsenic trioxide	Son 17 yılda, dünya çapında yürütülen klinik deneyler, tekrarlayan akut promiyelositik lösemnin (APL) tedavisinde arsenik trioksitin (As_2O_3) etkinliğini göstermiştir (Emadi ve Gore, 2010).
Duloxetine	Majör depresif bozukluğunu tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Qin ve ark., 2023).
Verapamil	Hipertansiyon tedavisinde kullanılan Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı bir ilaçtır (Kim ve ark., 2023).

Tranlycypromine	Depresif bozukluğun tedavisinde kullanılan ilaçlardan biridir (Shrestha ve Banga, 2022).
Clozapine	Psikiyatrik bir ilaç olup zihinsel bozuklukları tedavi etmek için kullanılmaktadır, ayrıca intihar ve kendine zarar verme davranışlarını azaltabilmektedir (Pruette ve ark., 2023).
Ciproflaxacin	Geniş spektrumlu bir antibiyotik olup çeşitli enfeksiyonların ve bakteri kaynaklı hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Nwabuife ve ark., 2022).
Nefazodone	Zihinsel bozuklukları tedavi etmek için kullanılan antidepresan bir ilaçtır (Kumar ve Jalaluddin, 2022).
Phenelzine	Anksiyolitik özelliklere sahip bir antidepresandır (Matveychuk ve ark., 2022).
Trimethoprim	Hiperkalemiye (kandaki potasyum seviyesinin olması gerektiğinden daha yüksek seviyede olması) neden olabilen (Faré ve ark., 2022) ve mesane enfeksiyon tedavisinde kullanılan dünya çapındaki en yaygın beş antibiyotikten biridir (Annamalai ve Shin, 2022).
Tipranavir	HIV enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılmaktadır (Ezeh ve ark., 2022).
Risperidone	Şizofreni ve bipolar tedavisinde kullanılmaktadır (Kotzeva ve ark., 2023).
Everolimus	İmmünsüpresif bir ilaç olan Everolimus, nakil alıcılarında organ reddini önlemek için kullanılmaktadır (Tedesco-Silva ve ark., 2022).
Sirolimus	Özellikle organ nakli reddini engellemek için kullanılmaktadır (Zuccato ve ark., 2022).
Tacrolimus	Özellikle organ nakli reddini engellemek için kullanılmaktadır (Brunet ve Pastor-Anglada, 2022).
Temsirolimus	Sirolimusun bir türevi ve ön ilacı olup bir tür böbrek kanseri olan renal hücreli karsinom tedavisinde kullanılmaktadır (Farley ve ark., 2022).

İlaç-ilaç etkileşimleri, hasta güvenliği ve sağlık sonuçları üzerinde ciddi etkileri olabileceğinden, sağlık sektöründe önemli bir sorundur. Mevcut ilaçların sayısı arttıkça, ilaç-ilaç etkileşimlerinin karmaşıklığı da artmaktadır. İlaç-ilaç etkileşimlerinin karmaşıklığını daha iyi anlamak ve keşfetmek için ağ analizi ve görselleştirmeyi kullanmak önemli bir avantaj olarak görülmektedir.

Ağ analizi, ilaç-ilaç etkileşimleri gibi karmaşık sistemleri anlamak için güçlü bir araçtır. İlaç-ilaç etkileşimlerini bir ağ olarak temsil ederek, farklı ilaçlar arasındaki kalıpları ve ilişkileri

belirlemek mümkündür. Ağın görselleştirilmesi, potansiyel ilaç hedeflerinin belirlenmesinin yanı sıra önemli düğümlerin ve bağlantıların belirlenmesine de yardımcı olabilmektedir.

Görselleştirme, ağ analizinin önemli bir parçasıdır. Ağı görselleştirmek, verileri anlamlandırmaya yardımcı olmakta ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin karmaşıklığına ilişkin öngöründe bulunmaktadır. Görselleştirme, ağın daha fazla araştırma gerektiren alanlarını belirlemek için de kullanılabilir. Görselleştirme, ağın daha fazla araştırma gerektiren alanlarını belirlemek için de kullanılabilir. Ağ analizi ve görselleştirme, belirli bir durumu tedavi etmek için kullanılacak potansiyel ilaç kombinasyonlarını belirlemek için de kullanılabilir. Ağ analiz ederek, benzer etkilere sahip olan ve belirli bir durumu tedavi etmek için kombinasyon halinde kullanılacak ilaçları belirlemek mümkündür.

4. SONUÇ

İlaç-ilaç etkileşimlerinin karmaşıklığını keşfetmek için ağ analizi ve görselleştirme kullanımının, ilaçlar ve bunların vücut üzerindeki etkileri arasındaki karmaşık ilişkileri anlamak için güçlü bir araç olduğu kanıtlanmıştır. Ağ analizi ve görselleştirme, verilerin görsel bir sunumunu sağlayarak, araştırmacıların ve klinisyenlerin potansiyel ilaç etkileşimlerini belirlemesine ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin hasta sonuçları üzerindeki etkilerini daha iyi anlamalarına yardımcı olabilir. Bu yaklaşım, potansiyel biyobelirteçleri ve terapötik hedefleri belirlemek için de kullanılabilir ve ilaç keşfi ve geliştirmesi için değerli bir kaynak sağlar. Nihayetinde ağ analizi ve görselleştirme, hasta güvenliğini artırmak ve terapötik sonuçları optimize etmek için kullanılabilir.

İlaç-ilaç etkileşimleri, sağlık sektöründe ciddi bir sorundur ve hasta güvenliği ile sağlık sonuçları üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilir. Bu nedenle, ilaç-ilaç etkileşimlerinin karmaşıklığını anlamak ve keşfetmek için ağ analizi ve görselleştirme kullanmak önemli bir avantajdır. Ağ analizi, ilaç-ilaç etkileşimlerinin karmaşık sistemlerini anlamak için güçlü bir araçtır. İlaç-ilaç etkileşimlerini bir ağ olarak temsil ederek, farklı ilaçlar arasındaki kalıpları ve ilişkileri belirlemek mümkündür. Ağın görselleştirilmesi, potansiyel ilaç hedeflerinin belirlenmesinin yanı sıra önemli düğümlerin ve bağlantıların belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Görselleştirme, ağ analizinin önemli bir parçasıdır. Ağı görselleştirmek, verileri anlamlandırmaya yardımcı olmakta ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin karmaşıklığına ilişkin öngöründe bulunmaktadır. Görselleştirme, ağın daha fazla araştırma gerektiren alanlarını belirlemek için de kullanılabilir. Bu çalışmada sunulan ağ analizi ve görselleştirme yaklaşımı, belirli bir durumu tedavi etmek için kullanılacak potansiyel ilaç kombinasyonlarını belirlemek için de kullanılabilir. Ağ analiz ederek, benzer etkilere sahip olan ve belirli bir durumu tedavi etmek için kombinasyon halinde kullanılacak ilaçları belirlemek mümkündür. Sonuç olarak, ilaç-ilaç etkileşimleri karmaşık bir problem olmasına rağmen, ağ analizi ve görselleştirme gibi teknolojilerle çözülebilecek bir problem olduğu öngörülmektedir. Bu yaklaşım, ilaç etkileşimleri hakkında daha fazla bilgi edinmek ve hastaların güvenliği ve sağlık sonuçları üzerindeki olumsuz etkileri en aza indirmek için sağlık sektörü için önemli bir araçtır.

Bu çalışmadaki sistem, ilaç-ilaç etkileşimlerini anlamak için kullanılan ağ analizi ve görselleştirme yöntemlerini kullanarak potansiyel ilaç kombinasyonlarını belirleyebilir. Bu potansiyel ilaç kombinasyonları, veri madenciliği veya yapay zekâ algoritmaları gibi diğer teknolojiler tarafından kullanılabilir. Örneğin, veri madenciliği algoritmaları, büyük miktarda ilaç-ilaç etkileşimi verisini analiz ederek, ilaç kombinasyonlarının etkililiğini veya yan etkilerini tahmin edebilir. Bu veriler ayrıca yapay zekâ algoritmaları tarafından kullanıldığında belirli bir hastalığı tedavi etmek için en iyi ilaç kombinasyonu belirlenebilir. Bu nedenle, ilaç-ilaç etkileşimleri üzerine

yapılan ağ analizi ve görselleştirme çalışmaları, diğer teknolojiler için önemli bir kaynak olabilir ve potansiyel olarak daha iyi tedavilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Çalışmanın sınırlılık olan görülen bir yanı olduğu düşünülmektedir. İlaç etkileşimlerinin farklı şiddet dereceleri (küçük, orta, büyük vb.) bulunmaktadır. Bu durum, veri eksikliği nedeniyle açıklanamamıştır. Kenarların değişen şiddeti yansıtacak şekilde çeşitli değerlerinin olması için bu veriyi bulup dahil etmek gerekecektir. Gelecek çalışmalarda bu durum göz önüne alındığı zaman daha güzel sonuçlar ve çalışmalar ortaya çıkacağı düşünülmektedir.

5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar, bilinen herhangi bir çıkar çatışması veya herhangi bir kurum/kuruluş ya da kişi ile ortak çıkar bulunmadığını onaylamaktadırlar.

6. YAZAR KATKISI

Utku KÖSE çalışmanın kavramsal ve tasarım süreçlerinin belirlenmesi ve yönetimi, son onay ve tam sorumluluk kısmında, İlhan UYSAL ise veri toplama, veri analizi, yorumlama, son onay ve tam sorumluluk kısmında katkıda bulunmuşlardır.

7. KAYNAKLAR

- Al-Rabeah M. H., Lakizadeh A. Prediction of drug-drug interaction events using graph neural networks based feature extraction. *Scientific Reports*, 12(1), 15590, 2022.
- Annamalai S., Shin W. S. Efficient degradation of trimethoprim with ball-milled nitrogen-doped biochar catalyst via persulfate activation. *Chemical Engineering Journal*, 440, 135815, 2022.
- Aric A. Hagberg, Daniel A. Schult and Pieter J. Swart, "Exploring network structure, dynamics, and function using NetworkX", in *Proceedings of the 7th Python in Science Conference (SciPy2008)*, Gäel Varoquaux, Travis Vaught, and Jarrod Millman (Eds), (Pasadena, CA USA), pp. 11–15, 2008.
- Azuaje F. Drug interaction networks: an introduction to translational and clinical applications. *Cardiovascular research*, 97(4), 631-641, 2013.
- Brunet M., Pastor-Anglada M. Insights into the Pharmacogenetics of Tacrolimus Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Pharmaceutics*, 14(9), 1755, 2022.
- Büyükokuroğlu M. E., Tanyeri P., Keleş R. İlaç-ilaç etkileşimleri konusunda farkındalık. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(3), 377-391, 2019.
- Correia R. B., Li L., Rocha L. M. Monitoring potential drug interactions and reactions via network analysis of instagram user timelines. In *Biocomputing 2016: Proceedings of the Pacific Symposium*, 492-503, 2016.
- Emadi A., Gore S. D. Arsenic trioxide—an old drug rediscovered. *Blood reviews*, 24(4-5), 191-199, 2010.
- Ezeh M. I., Okonkwo O. E., Okpoli I. N., Orji C. E., MODOZIE B. U., Onyema A. C., Ezebuo F. C. Chemoinformatic Design and Profiling of Derivatives of Dasabuvir, Efavirenz, and Tipranavir as Potential Inhibitors of Zika Virus RNA-Dependent RNA Polymerase and Methyltransferase. *ACS omega*, 7(37), 33330-33348, 2022.

- Faré P. B., Memoli E., Treglia G., Bianchetti M. G., Milani G. P., Marchisio P., Janett S. Trimethoprim-associated hyperkalaemia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(10), 2588-2595, 2022.
- Farley J. H., Brady W. E., O'Malley D., Fujiwara K., Yonemori K., Bonebrake A., Gershenson D. M. A phase II evaluation of temsirolimus with carboplatin and paclitaxel followed by temsirolimus consolidation in clear cell ovarian cancer: An NRG oncology trial. *Gynecologic Oncology*, 167(3), 423-428, 2022.
- Hauben M. Artificial Intelligence and Data Mining for the Pharmacovigilance of Drug–Drug Interactions. *Clinical Therapeutics*, 2023.
- Jiang M., Yang F., Zhang L., Xu D., Jia Y., Cheng Y., Xing Q. Unique motif shared by HLA-B* 59: 01 and HLA-B* 55: 02 is associated with methazolamide-induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 36(6), 873-880, 2022.
- Juhi A., Pipil N., Santra S., Mondal S., Behera J. K., Mondal H., Behera IV, J. K. The capability of ChatGPT in predicting and explaining common drug-drug interactions. *Cureus*, 15(3), 2023.
- Kim D. K., Han D., Bae J., Kim H., Lee S., Kim J. S., Park H. W. Verapamil-loaded supramolecular hydrogel patch attenuates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease via restoration of autophagic clearance of aggregated proteins and inhibition of NLRP3. *Biomaterials Research*, 27(1), 1-21, 2023.
- Korkmaz S., Yıldız S., Demir C. F., Sünbül Z. E., Korucu T., Gündoğan B. Aripiprazole Bağlı Akut Distonik Reaksiyon. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 29(2), 91-92, 2015.
- Kotzeva A., Mittal D., Desai S., Judge D., Samanta K. Socioeconomic burden of schizophrenia: a targeted literature review of types of costs and associated drivers across 10 countries. *Journal of medical economics*, 26(1), 70-83, 2023.
- Kumar D. A., Jalaluddin D. How To Manage Dental Anxiety And Fear Among Paediatric Patients. *International Journal of Current Science (IJCS PUB)*. Volume 12, Issue 4 December 2022 | ISSN: 2250-1770, 2022.
- Ladd J., Otis J., Warren C. N., Weingart S. Exploring and analyzing network data with Python. *Programming Historian*, 6, 2017.
- Leung K. Network Analysis and Visualization of Drug-Drug Interactions. 2021, 8 Mart 2023 tarihinde <https://towardsdatascience.com/network-analysis-and-visualization-of-drug-drug-interactions-1e0b41d0d3df> adresinden erişildi.
- Lin X., Quan Z., Wang Z. J., Ma T., Zeng X. KGNN: Knowledge Graph Neural Network for Drug-Drug Interaction Prediction. In *IJCAI Vol. 380*, 2739-2745, 2020.
- Matveychuk D., MacKenzie E. M., Kumpula D., Song M. S., Holt A., Kar, S., Baker G. B. Overview of the neuroprotective effects of the MAO-inhibiting antidepressant phenelzine. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 1-18, 2022.
- Niu J., Straubinger R. M., Mager D. E. Pharmacodynamic drug–drug interactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(6), 1395-1406, 2019.
- Nwabuife J. C., Omolo C. A., Govender T. Nano delivery systems to the rescue of ciprofloxacin against resistant bacteria “E. coli; P. aeruginosa; Saureus; and MRSA” and their infections. *Journal of Controlled Release*, 349, 338-353, 2022.
- Pruette M. E., Zarzar T. R., Sheitman B. B. Expanding clozapine use in state prisons: a review of the North Carolina experience. *Journal of correctional health care*, 2023.

- Qin X., Xie C., Hakenjos J. M., MacKenzie K. R., Boyd S. R., Barzi M., Li F. The roles of Cyp1a2 and Cyp2d in pharmacokinetic profiles of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine and its metabolites in mice. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 181, 106358, 2023.
- Shrestha N., Banga A. K. Development and evaluation of transdermal delivery system of tranylcypromine for the treatment of depression. *Drug Delivery and Translational Research*, 1-11, 2022.
- Swapna G., Pravallika B., Poojitha J. A Review on Drug-drug interaction studies on Amiodarone and Levofloxacin. *Research journal of Pharmacology and Pharmacodynamics*, 11(4), 147-152, 2019.
- Tedesco-Silva H., Saliba F., Barten M. J., De Simone P., Potena L., Gottlieb J., Pascual J. An overview of the efficacy and safety of everolimus in adult solid organ transplant recipients. *Transplantation Reviews*, 36(1), 100655, 2022.
- Van Haarst A., Smith S., Garvin C., Benrimoh N., Paglialunga S. Rifampin drug–drug–interaction studies: reflections on the nitrosamine impurities issue. *Clinical Pharmacology - Therapeutics*, 113(4), 816-821, 2023.
- Vo T. H., Nguyen N. T. K., Kha Q. H., Le N. Q. K. On the road to explainable AI in drug-drug interactions prediction: A systematic review. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2022.
- Yakut K., Erdoğan İ., Daldaban B. Amiodarona Bağlı Nadir Görülen Bir Komplikasyon; Şiddetli Karın Ağrısı. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 11(1), 69-71, 2017.
- Yu Hui. “Data of multiple-type drug-drug interactions”, *Mendeley Data*, V1, doi: 10.17632/md5czfsfd.1, 2020.
- Zagidullin B., Aldahdooh J., Zheng S., Wang W., Wang Y., Saad J., Tang J. DrugComb: an integrative cancer drug combination data portal. *Nucleic acids research*, 47(W1), W43-W51, 2019.
- Zhu W., Barreto E. F., Li J., Lee H. K., Kashani K. Drug-drug interaction and acute kidney injury development: A correlation-based network analysis. *Plos one*, 18(1), e0279928, 2023.
- Zuccato C., Cosenza L. C., Zurlo M., Gasparello J., Papi C., D’Aversa E., Gambari R. Expression of γ -globin genes in β -thalassemia patients treated with sirolimus: results from a pilot clinical trial (Sirthalacilin). *Therapeutic Advances in Hematology*, 13, 20406207221100648, 2022.