



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOİSTATİSTİK VE TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

**İŞLEMSEL İLAÇ YENİDEN
KONUMLANDIRMA YAKLAŞIMININ
GELİŞTİRİLMESİ**

Ülkü ÜNSAL

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. Kemal TURHAN

TRABZON-2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yapıldığını ve yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

24/03/2023

Ülkü ÜNSAL

İthaf

Bu doktora tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her ihtiyacım olduğunda yanımda olduğunu tüm kalbimle hissettiğim CANIM BABAM Kadri GİRGİN (1951 - ∞)'e ithaf ediyorum.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	
ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Temel Çizge Bilgisi	3
2.1.1. Tanımlar	4
2.1.1.1. Çizge	4
2.1.1.2. Düğüm	4
2.1.1.3. Kenar	5
2.1.1.4. Yönlendirilmiş Çizge	5
2.1.1.5. Yönlendirilmemiş Çizge	5
2.1.1.6. Ağırlıklandırılmamış Çizge	6
2.1.1.7. Ağırlıklandırılmış Çizge	6
2.1.1.8. Komşuluk Matrisi	7
2.1.1.9. Yol	7
2.1.1.10. En Kısa Yol	8
2.2. Moleküler Etkileşim Ağları	8
2.2.1. Protein-Protein Ağları	8
2.2.2. İlaç-Hedef Protein Etkileşimleri	10
2.2.3. Gen İfade Ağları	11
2.3. Geleneksel İlaç Geliştirme	12
2.4. İlaç Yeniden Konumlandırma	13

2.5. Akciğer Kanseri	14
2.6. Meme Kanseri	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1. Biyolojik Etkileşim Ağı ve Protein (Gen) Veri Seti	18
3.2. İlaç Veri Seti	22
3.3. Algoritma	24
3.3.1. Alternatif Uzaklık Metrikleri	27
3.3.1.1. Ağırlıklandırılmış Jaccard Uzaklığı	27
3.3.1.2. Öklid Uzaklığı	28
3.3.1.3. Manhattan Uzaklığı	28
3.3.1.4. Canberra Uzaklığı	28
4. BULGULAR	29
4.1. Akciğer Kanseri	29
4.2. Meme Kanseri	35
4.3. Diğer İYK Yöntemleriyle Karşılaştırma	42
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	48
5.1. Akciğer Kanseri	48
5.2. Meme Kanseri	52
6. KAYNAKLAR	58
EKLER	71
Ek 1. Akciğer Kanseri FDA Onaylı İlaç Listesi	72
Ek 2. Meme Kanseri FDA Onaylı İlaç Listesi	73
EK 3. Akciğer Kanseri İçin En Kısa Yol Algoritması Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi	74
Ek 4. Akciğer Kanseri İçin Ağırlıklandırılmış Jaccard Uzaklığı Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi	76
Ek 5. Akciğer Kanseri İçin Öklid Uzaklığı Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi	78
Ek 6. Akciğer Kanseri İçin Manhattan Uzaklığı Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi	80
Ek 7. Akciğer Kanseri İçin Canberra Uzaklığı Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi	82
Ek 8. Meme Kanseri İçin En Kısa Yol Uzaklığı Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi	84

Ek 9. Meme Kanseri İçin Ağırlıklandırılmış Jaccard Uzaklığı Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi	90
Ek 10. Meme Kanseri İçin Öklid Uzaklığı Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi	96
Ek 11. Meme Kanseri İçin Manhattan Uzaklığı Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi	102
Ek 12. Meme Kanseri İçin Canberra Uzaklığı Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi	108
Ek 13. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Programı Öğrencisinin Tezini Teslim Edebilme Koşulunu Sağladığına Dair Belge	114
ÖZGEÇMİŞ	115



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Akciğer kanseri için en kısa yol uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar	30
Tablo 2. Akciğer kanseri için ağırlıklandırılmış jaccard uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar	30
Tablo 3. Akciğer kanseri için öklid uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar	31
Tablo 4. Akciğer kanseri için manhattan uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar	32
Tablo 5. Akciğer kanseri için canberra uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar	32
Tablo 6. Meme kanseri için en kısa yol uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar	36
Tablo 7. Meme kanseri için ağırlıklandırılmış jaccard uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar	37
Tablo 8 Meme kanseri için öklid uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar	38
Tablo 9. Meme kanseri için manhattan uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar	39
Tablo 10. Meme kanseri için canberra uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar	40
Tablo 11. MNBDR yönteminin akciğer kanseri sonuçları	42
Tablo 12. MNBDR yönteminin meme kanseri sonuçları	43
Tablo 13. PharmOmics yönteminin akciğer kanseri sonuçları	45
Tablo 14. PharmOmics yönteminin meme kanseri sonuçları	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 1. Euler'in Koenigsberg haritası	3
Şekil 2. Örnek bir çizge yapısı	4
Şekil 3. Yönlendirilmiş çizge	5
Şekil 4. Yönlendirilmemiş çizge	6
Şekil 5. Ağırlıklandırılmış çizge	6
Şekil 6. Komşuluk matrislerinin gösterimi	7
Şekil 7. Geleneksel ilaç geliştirme adımları	12
Şekil 8. İlaç yeniden konumlandırma adımları	13
Şekil 9. Fonksiyonel bağlantı ağı (FBA)	18
Şekil 10. Literatürden elde edilen FBA'ya ait ağırlıkların dağılımı	19
Şekil 11. Her bir düğüm için komşu protein sayılarının dağılımı	19
Şekil 12. 100'den fazla bağlantı içeren proteinlerin her ikisinin de bağlantı listesinde olması halinde oluşan ağı ağırlıklarının dağılımı	20
Şekil 13. 100'den fazla bağlantı içeren proteinlerin bir tanesinin kenar listesinde olması halinde oluşan ağı ağırlıklarının dağılımı	21
Şekil 14. İlaç veri setine ait örnek bir ekran görüntüsü	22
Şekil 15. Ağ üyelerinin dağılımı	24
Şekil 16. Geliştirilen yöntemin akış şeması	25
Şekil 17. Dinaciclib için ilaç-hedef protein etkileşim ağı	33
Şekil 18. Tanespimycin için ilaç-hedef protein etkileşim ağı	34
Şekil 19. Mitoxantrone için ilaç-hedef protein etkileşim ağı	35
Şekil 20. Alvocidib (flavopiridol) için ilaç- hedef protein etkileşim ağı	41
Şekil 21. Dinaciclib'in FDA onaylı ilaçlarla oluşturduğu ortak protein ağı	50
Şekil 22. Tanespimycin'in FDA onaylı ilaçlarla oluşturduğu ortak protein ağı	51
Şekil 23. Mitoxantrone'un FDA onaylı ilaçlarla oluşturduğu ortak protein ağı	52
Şekil 24. Alvocidib (flavopiridol)'in FDA onaylı ilaçlarla oluşturduğu ortak protein ağı	55

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ASDD	Antifungal Sinerjik İlaç Kombinasyonu Veritabanı
BindingDB	Protein-Ligand Bağlanma Afinitileri Veritabanı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CancerDR	Kanser İlaç Direnci Veri Tabanı
CDK	Sikline Bağlı Kinaz
ChemBank	Küçük Moleküllü Tarama ve Keminformatik Kaynak Veritabanı
ChEMBL	İlaç Keşfi İçin Büyük Ölçekli Bir Biyoaktivite Veritabanı
DCDB	İlaç Kombinasyonu Veritabanı
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
ER	Östrojen Hormon Reseptörü
FBA	Fonksiyonel Bağlantı Ağı
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
FDR	Yanlış Keşif Oranı
GDSC	Kanserde İlaç Duyarlılığının Genomikleri
GEO	Gen İfadesi Antolojisi
GRN	Gen Düzenleyici Ağ
HER2	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HG	astalığa Neden Olan Genler
HGA	Hastalığa Neden Olan Genler Ağı
IC₅₀	Yarı Maksimal İnhibitör Konsantrasyon
İEPA	İlaçtan Etkilenen Protein Ağı
İYK	İlaç Yeniden Konumlandırma
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KKMM	Kendi Kendine Meme Muayenesi
LINCS	Entegre Ağ Tabanlı Hücresel İmzalar Kütüphanesi
Log-FC	Logaritmik Kat Değişimi
MATADOR	Manuel Olarak Açıklamalı Hedefler ve İlaçlar Çevrimiçi Kaynağı
MBP	Modül Benzerlik Puanı
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit

NA	Değer Yok
NMBP	Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanı
PDTD	Potansiyel İlaç Hedef Veritabanı
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PPE	Protein-Protein Etkileşimi
PPEA	Protein-Protein Etkileşim Ağları
PR	Progesteron Hormon Reseptörü
SIDER	Yan Etki Kaynağı
STITCH	Kimyasalların Etkileşimleri için Arama Aracı
STRING	Fonksiyonel Protein İlişkilendirme Ağları
SUI	Stres Üriner İnkontinans
TCGA	Kanser Genom Atlası Programı
TDR Targets	Tropikal Hastalık Araştırma Hedefleri
TNBC	Üçlü Negatif Meme Kanseri
TTD	Tedavisel Hedef Veritabanı
WGCNA	Ağırlıklı Gen Ortak İfade Ağı Analizi

Simgeler

mg	Miligram
μm	Mikromolar

ÖZET

İşlemsel İlaç Yeniden Konumlandırma Yaklaşımının Geliştirilmesi

Hesaplamalı ilaç yeniden konumlandırma, FDA onaylı ilaçları analiz ederek yeni tedavi alanlarını keşfetmeyi amaçlamaktadır. Yeniden ilaç geliştirmenin yüksek maliyeti nedeniyle, onaylanmış bir ilacın başka bir hastalığın tedavisi için yeniden kullanılması, dünyada ölümlere en çok sebep olan kanser tedavisi için önemli bir teknik haline gelmiştir.

Bu tez çalışması, ağ teorisine dayalı bir ilaç yeniden konumlandırma yaklaşımı geliştirerek kansere neden olan proteinlerin ekspresyon profillerini değiştirebilecek aday ilaçlar bulmayı amaçlamıştır. Ağ yapısı oluşturulurken literatürden elde edilen protein-protein etkileşim ağı bilgisi kullanılmıştır. Oluşturulan ağ yapısı üzerinde hastalık proteinleri ve bu molekülleri baskılaması muhtemel ilaç adaylarına ait transkriptom profilleri LINCS L1000 projesinden alınmış, bu ağ yapısı üzerinde ayrı ayrı haritalanmıştır. İstatistiksel metotlar kullanılarak bu iki ağın örtüşme puanları hesaplanarak ilaç yeniden konumlandırma yaklaşımı oluşturulmuştur. Geliştirilen ilaç yeniden konumlandırma yaklaşımı akciğer ve meme kanserlerine uygulanmıştır. Hesaplamalarda beş farklı uzaklık metriği (en kısa yol, ağırlıklandırılmış jaccard, öklid, manhattan, canberra) kullanılmıştır. Sonuçlar karşılaştırıldığında en kısa yol algoritmasının diğer metriklerin tahmin ettiği bileşikler de içerdiği görülmüş ve en kısa yol algoritmasının sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Tüm bileşikler, akciğer kanseri hastalık ağındaki normalleştirilmiş benzerlik puanlarına göre sıralandığında, akciğer kanseri tedavisi için 14 aday, meme kanseri için 36 aday bileşik önerilmiştir. Önerilen aday bileşikler literatür taraması, klinik faz çalışmaları ve benzer ağ tabanlı yaklaşımlarla karşılaştırıldığında ortak bileşiklerin ve faz-II ya da faz-III klinik çalışmalarının (akciğer kanseri için *mitoxantrone*, *dinaciclib* ve *foretinib*, meme kanseri için *alvocidib*, *AT-7519*, *mocetinostat*, *entinostat*, *mitoxantrone* ve *sunitinib*) olduğu bulunmuştur.

Literatür taramaları, geliştirilen yaklaşım ile tahmin edilen bileşiklerin her iki kanser türü tedavisi için potansiyel aday bileşikler olabileceğini göstermiştir. Ancak, hem in-vitro deneyler hem de klinik deneylerle bu bileşiklerin doğrulanması önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akciğer Kanseri, Fonksiyonel Bağlantı Ağı, İlaç Yeniden Konumlandırma, Meme Kanseri, Modül Benzerlik.

ABSTRACT

Development of Computational Drug Repositioning Approach

Computational drug repositioning aims to discover new therapeutic fields by analysing FDA-approved drugs. Due to the high cost of new drug development, the reuse of an approved drug for the treatment of another disease has become an important technique, especially for the cancer treatment which causes the most deaths in the world.

This thesis study aimed to find candidate drugs that can change the expression profiles of cancer-causing proteins by developing a drug repositioning approach based on network theory. While creating the network structure, the protein-protein interaction network information obtained from the literature was used. The transcriptome profiles of the disease proteins on the created network structure and the drug candidates that are likely to suppress these molecules were taken from the LINCS L1000 project and mapped separately on this network structure. A drug repositioning approach was created by calculating the overlap scores of these two networks using statistical methods. The developed drug repositioning approach has been applied to lung and breast cancer. Five different metrics (shortest path, weighted jaccard, euclidean, manhattan, canberra) were used in the calculations. When the results were compared, it was seen that the shortest path algorithm included the compounds predicted by other metrics and the results of the shortest path algorithm were evaluated. When all compounds were ranked according to their normalized similar scores in the lung cancer disease network, 14 candidates were proposed for the treatment of lung cancer and 36 compounds for breast cancer. Comparing proposed candidate compounds with literature review, clinical phase studies and similar network-based approaches, common compounds and phase-II or phase-III clinical trials (*mitoxantrone*, *dinaciclib* and *foretinib* for lung cancer, *alvocidib*, *AT-7519*, *mocetinostat*, *entinostat*, *mitoxantrone*, and *sunitinib* for breast cancer) were found.

Literature searches have shown that the compounds predicted by the developed approach may be candidate compounds for the treatment of both types of cancer. However, confirmation of these compounds by both in-vitro and clinical trials is recommended.

Keywords: Drug Repurposing, Functional Interaction Network, Module Similarity, Lung Cancer, Breast Cancer.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yeni bir ilaç geliştirme süreci oldukça karmaşık, zaman alıcı, pahalı ve riskli bir yatırımdır. Geleneksel ilaç geliştirme süreçleri ortalama 13 yıl kadar sürerken, yaklaşık 12 milyar dolara mal olmaktadır. Mevcut ilaçların yeni kullanım alanlarının bulunması olarak tanımlanan ilaç yeniden konumlandırma (İYK), geleneksel ilaç keşif yöntemlerine göre daha az maliyetli (ortalama 1.6 milyar dolar), daha kısa süreli (ortalama 8 yıl) ve risksiz bir yatırımdır. İlaç yeniden konumlandırma yöntemleri protein-protein etkileşim ağları, ilaç-hedef, ilaç-ilaç, ilaç-hastalık, ilaç-yan etki ilişkileri veya hastalık-hastalık ilişkilerini inceleyerek ilaçların yeni kullanım alanlarını bulmayı amaçlamaktadır (1). İlaç yeniden konumlandırma için hesaplamalı yaklaşımlar, biyolojik deneysel yaklaşımlar ve karma yaklaşımlar olmak üzere üç temel yaklaşım mevcuttur. Hesaplamalı yaklaşımlar altında kullanılan yöntemlerden bir tanesi de ağ tabanlı yaklaşımlardır (2). Ağ tabanlı yaklaşımlarda iki protein arasındaki fiziksel ilişki ve genler arasındaki fonksiyonel benzerlikler kullanılmaktadır.

Geliştirilen İYK yöntemlerinin başarısı hesaplamalı yaklaşımların gücü ve in-siliko yöntemlerle mümkün olmuştur. Bu yöntemler araştırma kapsamını kolaylaştırır ve in-vivo doğrulama yöntemlerine rehberlik ederek deneysel yaklaşımları tamamlar (3, 4). İn-siliko yöntemler, eski ilaçlar için yeni hedeflerin belirlenmesinde ve onaylanmış ilaçların yan etkilerinin ve anatomik olarak tedavi göstergelerinin tahmin edilmesinde güçlü bir etkiye sahiptir (5). İlaç yeniden konumlandırmaya yönelik hesaplamalı yaklaşımlar, biyolojik verilerin hastalıklara karşı daha hızlı bir şekilde işlevsel bilgiden tedavi sürecine dönüştürülmesine yardımcı olur (6). Ayrıca, farmasötik veri setleri ile birlikte biyolojik süreçleri ve fonksiyonel veri kümelerini (hastalığa neden olan proteinleri ve aralarındaki etkileşimleri) kullanarak hesaplamalı bütünleştirici bir çerçevenin geliştirilmesi, ilaç hedeflerinin belirlenmesi ve bir enfeksiyona karşı yeniden konumlandırma veya yeniden kullanım için mümkün olan ilaçların tanımlanmasını kolaylaştırır (7, 8).

Ağ tabanlı in-siliko yaklaşımlar, aday ilaçları ve ilaç-hedef protein etkileşimlerini tahmin etmede yaygın olarak kullanılmaktadır. 2017 yılında yapılan bir çalışmada, temel özelliklerin düşük boyutlu vektör gösterimlerini öğrenen, çeşitli veri türlerini entegre edebilen bütünleştirici bir hücre hattı geliştirilmiştir. Üç ilaç ve siklooksijenaz arasında deneysel olarak doğrulanan ve iltihaplı hastalıkları önleme potansiyeli olduğu gösterilen yeni etkileşimler belirlenmiştir (9).

Bir başka in-siliko yaklaşım ligand tabanlı hedef tahminleyicilerdir. Ligand tabanlı bir hesaplama yaklaşımı, ligand-tabanlı ilaç keşfi yapısıdır. Benzer ligandların veya bileşiklerin benzer hedeflere hemen hemen aynı bağlanma afinitesi ile bağlanacağını ve benzer biyolojik yanıtlar göstereceği bir yapı benzerliği kavramına dayanır (10). Bunlara ek olarak veri madenciliği ve makine öğrenmesi yöntemleri, yerleştirme (docking) ve hibrit in-siliko yöntemlerde bulunmaktadır (11).

Akciğer ve meme kanseri dünyada en sık görülen iki kanser türüdür. Uzun yıllar süren araştırmalardan sonra geleneksel ilaç geliştirme yöntemleri ya da İYK yöntemleri ile elde edilen ilaçlar her iki kanser türü içinde mevcuttur (Ek 1, 2), (12).

Bu tezin amacı, hastalık proteinleri ile aday ilaçların benzerliğini modelleyen bir ağ yapısı oluşturarak, akciğer kanseri ve meme kanseri tedavisinde kullanılabilecek aday ilaçlar tahmin etmektir. Temel ağ modeli olarak fonksiyonel protein-protein etkileşim ağı kullanılmıştır. Hastalığa neden olan genler ve her bir aday bileşiğin gen ifade profili bu fonksiyonel ağ üzerinden haritalanmıştır. Hastalık ağının ve her bir bileşiğe özgü ağın benzerlik puanları, ağlar arasındaki tüm protein çiftlerini hesaba katarak beş farklı uzaklık metriği (en kısa yol, ağırlıklandırılmış jaccard, öklid, manhattan, canberra) kullanılarak ayrı ayrı hesaplanmıştır. Yüksek benzerlik puanı, bir bileşiğin hastalığa neden olan genleri etkili bir şekilde düzenleme potansiyelinin olduğunu göstermektedir.

Geliştirilen hesaplamalı ilaç yeniden konumlandırma yaklaşımı, yüksek benzerlik puanlarına sahip bileşikleri seçerek en iyi adayları belirlemiştir. Ağ modülleri arasındaki benzerlik puanları hesaplanırken her bir proteine ait yukarı-regülasyon (up-regulation) ya da aşağı-regülasyon (down-regulation) bilgisini veren kat-değişimi (log-fold-change (FC)) değerlerinin ağ analizi dahilinde kullanımı bu tezin özgünlüğüdür ve literatüre katkıda bulunulmuştur.

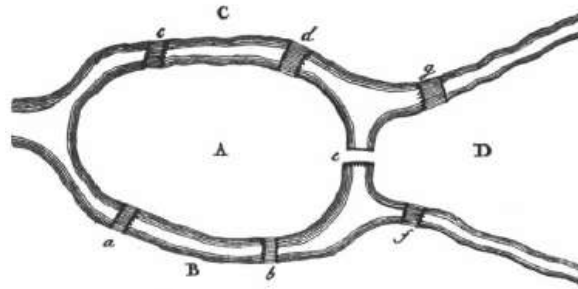
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Temel Çizge Bilgisi

Çizge, bir olay veya ifadenin düğüm ve çizgiler kullanılarak gösterilmesidir. Günümüzde birçok alanda kullanılan çizgelerin geçmişi 18. yüzyıla kadar dayanmaktadır. Çizge teorisi ilk olarak 1736 yılında ünlü matematikçi Leonhard Euler tarafından yayınlanan Koenigsberg Köprüleri Problemi'nde önerilmiş ve kullanılmıştır (13, 14).

Koenigsberg, 1946 yılına kadar Doğu Prusya'da yer alan, sonrasında anlaşma ile Rusya topraklarına dahil edilen ve adı Kaliningrad olarak değiştirilen bir şehirdir. Bu şehirde etrafı iki akarsu ile çevrili olan iki ada bulunmaktadır. Adalar ana karaya toplam yedi köprü ile bağlanmaktadır. Euler'in en ünlü çalışması ve çizge teorisinin başlangıcı olarak kabul edilen Koenigsberg'in Yedi Köprüsü, 1736 yılında yayınlanan "Solutio Problematis ad Geometriam Situs Pertinentis" isimli makale olmuştur. Euler'in problemi, bu yedi köprüden sadece bir kez geçilerek, başlangıç noktasına dönmenin mümkün olup olmadığı ile ilgilidir. Euler adı geçen makalesinde bu problemin çözümünü anlatmıştır (15).

Euler problemin çözümü için matematiksel bir formül kullanmamış, ancak problemi ifade edebilmek için her bir kara parçasını ve aradaki bağlantılarını (köprüleri) harflerle belirtmiştir (Şekil 1). Araştırmalarının sonucunda Euler bazı genellemelere ulaşmıştır. i) Eğer iki kara parçasından daha fazlasını birbirine bağlayan köprülerin sayısı tek ise her bir köprüden yalnızca bir kez geçilerek yapılmak istenen yolculuk mümkün değildir. ii) İki kara parçasını bağlayan köprülerin sayısı tek ise ve yolculuk bu iki noktadan birinden başlar ise istenilen yolculuk mümkündür. iii) Kara parçalarını bağlayan köprülerin sayısı çift ise, herhangi bir yerden başlandığında da istenilen yolculuk mümkündür (16).



Şekil 1. Euler'in Koenigsberg haritası (Euler'den, 16)

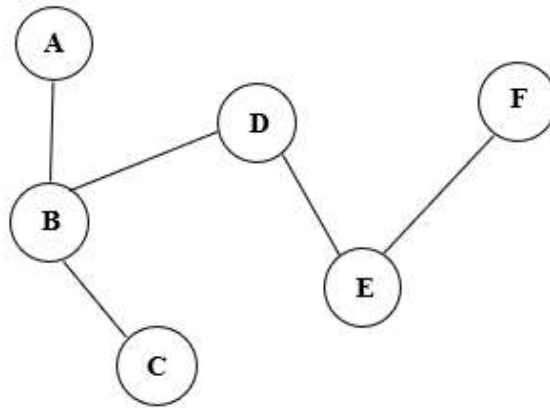
Euler'in bu çalışması çizge teorisi ve ağ analizinin başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Ağ yapıları matematik, kimya, fizik, coğrafya, bilgisayar bilimleri, sağlık bilimleri, gökbilimi, sosyal olaylar ve oyunlar gibi çeşitli birçok alanda kullanılmaktadır (17).

Son yıllarda bilgisayar bilimlerinin gelişmesi ile birlikte ağ yapıları tıp, eczacılık, temel halk sağlığı alanında da yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

2.1.1. Tanımlar

2.1.1.1. Çizge

Temel olarak düğümler tarafından temsil edilen değişkenleri ve bu değişkenler arasındaki ilişkileri ifade eden yapılara çizge denir (Şekil 2). V , düğüm kümesini ve E , kenar kümesini göstermek üzere bir çizge $G(V, E)$ şeklinde gösterilir.



Şekil 2. Örnek bir çizge yapısı

2.1.1.2. Düğüm

Çizgelerin temel yapı taşıdır. Literatürde düğümler köşe ya da vertex olarak da adlandırılır. Bir çizgenin oluşabilmesi için en az bir düğüm gerekir. n düğümden oluşan bir düğüm kümesi matematiksel olarak Eşitlik 1'deki gibi gösterilir. Şekil 2'deki örnek çizge için düğüm sayısı $n = 6$ 'dır.

$$V = \{v_1, v_2, \dots, v_n\} \quad (\text{Eşitlik 1})$$

2.1.1.3. Kenar

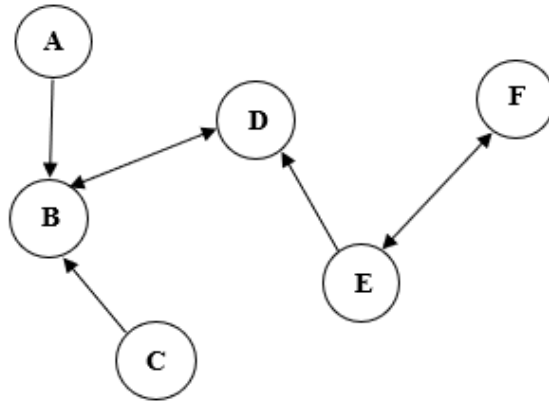
Düğümleeri birbirine bağlayan ve düğümler arasında oluşan ilişkileri ifade eden bağlantılardır. Literatürde kenarlar edge olarak da adlandırılır. Bir çizgede kenar olması zorunlu değildir, ancak anlamlı bir çizge yapısı için en az bir kenar olması beklenir (18). m kenardan oluşan bir kenar kümesi Eşitlik 2'deki gibi gösterilir. Şekil 2'deki örnek çizge için kenar sayısı $m = 5$ 'tir.

$$E = \{e_1, e_2, \dots, e_m\} \quad (\text{Eşitlik 2})$$

Çizgeler kendi içinde yönlendirilmiş, yönlendirilmemiş, ağırlıklandırılmamış ve ağırlıklandırılmış çizgeler olarak ayrılırlar (19).

2.1.1.4. Yönlendirilmiş Çizge

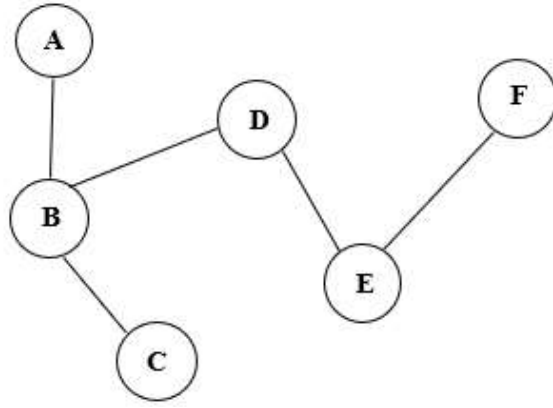
Yönlendirilmiş çizgelerde düğümler arasındaki ilişkinin yönünü belirtmek için iki düğüm arasındaki bağlantı çizgisi, bağlantının yönüne göre ok ile gösterilir. Oklar tek yönlü olabileceği gibi çift yönlü de olabilir (Şekil 3).



Şekil 3. Yönlendirilmiş çizge

2.1.1.5. Yönlendirilmemiş Çizgeler

Yönlendirilmemiş çizgelerde düğümler arasındaki bağlantılar çizgilerle ifade edilirken herhangi bir ok yönü bulunmaz (Şekil 4).



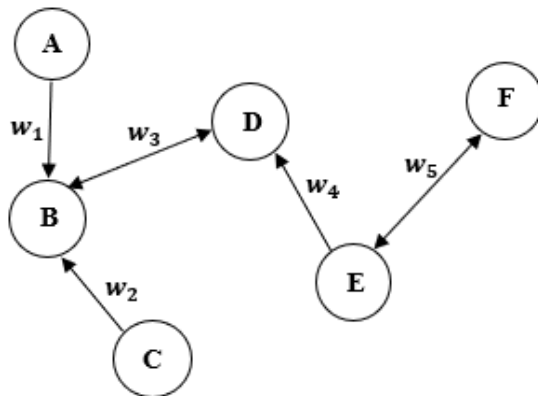
Şekil 4. Yönlendirilmemiş çizge

2.1.1.6. Ağırlıklandırılmamış Çizge

Düğümmler arasında etkileşimin olduğu ancak hangi düğümün diğerini ne kadar etkilediği bilgisinin bulunmadığı çizgelere ağırlıklandırılmamış çizgeler denir. Hem yönlendirilmiş hem de yönlendirilmemiş çizge özelliklerini gösterebilirler. Şekil 3 ağırlıklandırılmamış yönlü çizge ve Şekil 4 ağırlıklandırılmamış yönsüz çizge için örnek teşkil etmektedir.

2.1.1.7. Ağırlıklandırılmış Çizge

Düğümmler arasındaki etkileşimin değerinin bilindiği çizgelerdir. Ağırlıklandırılmış çizge, yönlendirilmiş ya da yönlendirilmemiş olabilir. m kenarlı bir çizgeye ait ağırlıklar w_i ($i = 1, 2, \dots, m$) ile gösterilir (Şekil 5).



Şekil 5. Ağırlıklandırılmış çizge

2.1.1.8. Komşuluk Matrisi

Düğümlerden düğümlere bağlantı bilgisini gösteren bir kare matristir. Diğer bir deyişle, düğümler arasındaki bağlantıların matrisel gösterimleridir. $n \times n$ boyutlu bir G çizgesinin komşuluk matrisi Eşitlik 3'teki gibi tanımlanır (13, 20, 21).

$$A(G)_{\text{komşuluk matrisi}} = \begin{cases} 1, & \text{eğer düğümler arasında bağlantı varsa} \\ 0, & \text{eğer düğümler arasında bağlantı yoksa} \end{cases} \quad (\text{Eşitlik 3})$$

Eğer komşuluk matrisi ağırlıklandırılmış çizge için tanımlanacak ise matrisin hücrelerine iki düğüm arasındaki ağırlık değeri yazılır. Ayrıca, yönsüz çizgeler için oluşturulan komşuluk matrisleri simetrik iken, yönlü çizgeler için oluşturulan komşuluk matrisleri simetrik olmak zorunda değildir.

Şekil 3'te gösterilen yönlendirilmiş çizgenin komşuluk matrisi Şekil 6a'daki gibi, Şekil 4'te gösterilen yönlendirilmemiş çizgenin komşuluk matrisi ise Şekil 6b'deki gibi, Şekil 5'te gösterilen ağırlıklandırılmış çizgenin komşuluk matrisi ise Şekil 6c'deki gibi tanımlanır.

	A	B	C	D	E	F
A	0	1	0	0	0	0
B	0	0	0	1	0	0
C	0	1	0	0	0	0
D	0	1	0	0	0	0
E	0	0	0	1	0	1
F	0	0	0	0	1	0
a						
	A	B	C	D	E	F
A	0	1	0	0	0	0
B	1	0	1	1	0	0
C	0	1	0	0	0	0
D	0	1	0	0	1	0
E	0	0	0	1	0	1
F	0	0	0	0	1	0
b						
	A	B	C	D	E	F
A	0	w_1	0	0	0	0
B	0	0	0	w_3	0	0
C	0	w_2	0	0	0	0
D	0	w_3	0	0	0	0
E	0	0	0	w_4	0	w_5
F	0	0	0	0	w_5	0
c						

Şekil 6. Komşuluk matrislerinin gösterimi

2.1.1.9. Yol

Bir çizgede sonlu sayıda, birbirleriyle bağlantılı düğüm ve kenarlardan oluşan diziye yürüme denir ve W ile gösterilir. Her bir kenarın ve düğümün en fazla bir kez kullanılması ile oluşan yürüme de yol denir (22, 23).

İki düğüm arasındaki mesafe “yol uzunluğu” olarak adlandırılır. Yolun uzunluğu arttıkça, bağlantılı olan düğümlerin ilişki kurma olasılığı azalır.

2.1.1.10. En Kısa Yol

Ağırlıklandırılmamış bir çizge yapısında iki düğüm arasındaki her bir yürüme 1 birim kabul edilir. İki düğüm arasındaki birimlerin değerleri toplanarak en kısa yol hesaplanır. Ağırlıklandırılmış çizge yapılarında yürüme değeri ilgili iki düğüm arasındaki ağırlık değeri ile belirlenir ve en kısa yol bu ağırlıkların toplamına eşittir (24).

Şekil 3’teki ağırlıklandırılmamış çizge yapısı için A ve F düğümleri arasındaki en kısa yol: A-B-D-E-F şeklindedir ve en kısa yol 4 birimdir.

Şekil 5’teki ağırlıklandırılmış çizge yapısı için A ve F düğümleri arasındaki en kısa yol: A-B-D-E-F’dir ve en kısa yolun değeri $w_1 + w_3 + w_4 + w_5$ birimdir.

2.2. Moleküler Etkileşim Ağları

2.2.1. Protein-Protein Ağları

Moleküler biyolojide interaktom (interactome), belirli bir hücredeki moleküler etkileşimlerin tamamıdır. İnteraktom spesifik olarak protein - protein etkileşimleri (PPE), küçük moleküller ya da proteinler gibi moleküller arasındaki fiziksel etkileşimleri ifade eder (25). Proteinler, PPE’lar yoluyla biyolojik fonksiyonların yürütülmesinde önemli rol oynarlar. PPE’lar aracılığıyla işlev gören birçok protein; bağışıklık, gen ekspresyonu ve hücrel bakım gibi farklı hücrel süreçlerde ve mekanizmalarda yer alır (26).

Protein-protein etkileşim ağları (PPEA), proteinlerden ve bu proteinlerin birbirleri ile olan etkileşimlerinden oluşur (27). Ağdaki düğümler proteinleri ve kenarlar proteinler arasındaki etkileşimi gösterir. PPEA’ların sayısal tanımlamaları ve karşılaştırmaları derece, derece dağılımı, merkezilik, en kısa yol ve ortalama yol uzunluğu ve kümelenme katsayıları gibi teorik ölçümlerin grafiklendirilmesi ile açıklanır (28, 29).

Derece: Düğümlerin en karakteristik özelliği derecedir ve bir düğüme bağlanan diğer düğümlerin sayısını verir (28). Örneğin Şekil 4’teki yönlendirilmemiş çizgenin düğümlerine ait dereceleri: $d(A) = 1$, $d(B) = 3$, $d(C) = 1$, $d(D) = 2$, $d(E) = 2$, $d(F) = 1$ şeklinde gösterilir.

Şekil 3'teki yönlendirilmiş çizgenin iç derece ve dış derece olmak üzere iki farklı derece değeri vardır. İç derece ilgili düğüme gelen bağlantı sayısı, dış derece ilgili düğümden giden bağlantı sayısını verir (30). Şekil 3'teki yönlendirilmiş çizgenin düğümlerine ait iç ve dış dereceleri: $d_{iç}(A) = 0$, $d_{dış}(A) = 1$, $d_{iç}(B) = 3$, $d_{dış}(B) = 1$, $d_{iç}(C) = 0$, $d_{dış}(C) = 1$, $d_{iç}(D) = 2$, $d_{dış}(D) = 1$, $d_{iç}(E) = 1$, $d_{dış}(E) = 2$, $d_{iç}(F) = 1$, $d_{dış}(F) = 1$ şeklinde gösterilir.

Derece Dağılımı: Bir çizgede rastgele seçilen bir düğümün her olası derecesi için o dereceye sahip olma olasılığına derece dağılımı denir (31). Şekil 4'teki yönlendirilmemiş çizgenin derece dağılımı: $P_d(1) = 3/6$, $P_d(2) = 2/6$, $P_d(3) = 1/6$ olarak hesaplanır.

Yönlendirilmiş çizgelerin derece dağılımı hesaplanmak istendiğinde önce iç ve dış derece dağılımları ve sonra bu iki derece dağılımının toplamından elde edilen toplam derece dağılımı hesaplanır. Böylece dağılımlar iki boyutlu düzlemde gösterilebilir (32). Şekil 3'teki yönlendirilmiş çizgenin derece dağılımları: $P_d^{iç}(1) = 2/6$, $P_d^{iç}(2) = 1/6$, $P_d^{iç}(3) = 1/6$, $P_d^{dış}(1) = 5/6$, $P_d^{dış}(2) = 1/6$ olarak hesaplanır.

Merkezilik: Ağdaki düğümler arasından en etkili olanı bulmak için kullanılan bir ölçüttür. Merkezilik ölçütlerinin en sık kullanılanları derece merkeziliği, yakınlık merkeziliği, arasındalık merkeziliği ve özvektör merkeziliğidir.

Derece merkeziliği, ağdaki tüm düğümlerin kenar sayılarına bakarak, en etkili düğüm olarak en fazla kenara sahip düğümü belirler.

Yakınlık merkeziliği, her bir düğümün ağdaki diğer düğümlerle olan yakınlıklarına yani en kısa yollarına bakarak her düğüme bir değer atar ve en etkili ya da en iyi konumda olan düğümü belirler.

Arasındalık merkeziliği, bir düğümün diğer düğümlerle arasında geçiş konumunda olma düzeyini belirler.

Özvektör merkeziliği, bir düğümün etkisini ağdaki diğer düğümlere olan bağlantısına göre ölçer ve ilgili düğümün ne kadar iyi bağlantılı olduğunu ya da kaç bağlantıya sahip olduğunu gösterir (33, 34).

En Kısa Yol: Bir ağda seçilen iki düğüm arasındaki en kısa yolu ifade eder. İki düğüm için birden fazla en kısa yol olabilir. En kısa yol jeodezik mesafe olarak da bilinir (35).

Ortalama Yol Uzunluğu: Bir ağın ortalama yol uzunluğu, ağdaki bir düğümden diğer bütün düğümlere ulaşmak için geçilmesi gereken en kısa yol sayısı olarak tanımlanır. Toplam n düğümlü bir ağda i düğüm sayısı, j kenar sayısı ve $d(i, j)$ iki düğüm arasındaki en kısa yol olmak üzere ortalama yol uzunluğu Eşitlik 4'teki gibi hesaplanır (36).

$$l = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i,j} d(i, j) \quad (\text{Eşitlik 4})$$

Kümelenme Katsayısı: Bir ağ yapısında bir düğümün komşularının birbirleri ile ne derece ilişkili olduklarını ölçer. Bir düğümün komşu iki düğüm ile ilişkili olması geometrik olarak üçgen oluşturacağından, hesaplamalarda düğümler arası oluşan üçgenler de kullanılmaktadır. Düğümler için hesaplandığında “yerel kümelenme katsayısı”, tüm ağ için hesaplandığında “global kümelenme katsayısı” olarak adlandırılır.

Yerel kümelenme katsayısı, bir i düğüme ait komşuların kendi aralarında ne kadar sıkı bağlı olduğunu ölçer ve Eşitlik 5 ile, global kümelenme katsayısı ise Eşitlik 6 ile hesaplanır (18, 36).

$$KK_i(\text{yerel}) = \frac{i. \text{ düğümü içeren üçgen sayısı}}{i'yi \text{ merkez alan bağlı üçlülerin sayısı}} \quad (\text{Eşitlik 5})$$

$$KK_i(\text{global}) = \frac{\text{ağdaki üçgenlerin sayısı} * 3}{\text{ağdaki bağlı üçlülerin sayısı}} \quad (\text{Eşitlik 6})$$

2.2.2. İlaç-Hedef Protein Etkileşimleri

İlaç-hedef protein etkileşim ağlarını bulmak, ilaç keşfi ve ilacın yeniden konumlandırma çalışmalarının en temel amaçlarından biridir (19). Bu ağların sistematik olarak analiz edilmesi klinik etkinliğin artmasına yardımcı olmakla beraber, yeniden konumlandırılan tedavi edici ilaçların yan etkilerinin azalması için polifarmakolojik verilerin diğer biyolojik kavramlarla entegre edilerek zengin bir etkileşim modelinin oluşmasına olanak sağlar (29). Polifarmakolojik veriler birden fazla hedefe veya hastalığa etki eden, tek bir hastalık veya birden fazla hastalıkla ilişkili olabilen ilaçların tasarımı veya kullanımını ifade eder (37).

İlaç-hedef etkileşim ağlarının bulunması karmaşık bir süreçtir ve üç aşamalı zorluğu vardır:

1. İlaçlar, hedefler ve yan etkiler ya da hastalıkları gibi oluşumlar arasındaki etkileşimlerin nadir görülmesi,
2. Yorucu ve pahalı biyokimyasal deneyler,
3. İlaç-hedef etkileşimlerinin her zaman belirleyici olmayan bir doğasının olmasıdır (38).

İlaç-hedef etkileşimleri çeşitli ilaçlar için birden fazla sayıda hedef protein belirlemede kullanılması ile beraber DrugBank (39), TTD (40), SuperTarget (41), MATADOR (42), STITCH (43), TDR Targets (44), PDTD (45), ChEMBL (46), SIDER (47), ChemBank (48), CancerDR (49), BindingDB (50), DCDB (51), ASDCD (52) gibi kamuya açık veritabanları ve yeni araçlar geliştirilmiştir.

2.2.3. Gen İfade Ağları

Gen ifadesi ya da gen ekspresyonu, DNA dizisi olan genlerin, fonksiyonel protein yapılarına mRNA sentezi yoluyla dönüşme süreci olarak tanımlanır ve protein sentezinin ve karmaşık hastalıkların yorumlanması için en önemli biyolojik verilerden biridir. Çalışmalar, genlerin bireysel olarak değil diğer genlerle etkileşime girerek biyolojik olarak çalıştığını göstermiştir. Gen ifade ağları, benzer biyolojik fonksiyonlara sahip gen modüllerinden alt ağları bağlamak için kullanılan bir yöntemdir. Gen ifade ağları yönsüz ağlarla temsil edilmektedir (53). Ağırlıklı gen ortak ifade ağı analizi (Weighted Gene Co-expression Network Analysis (WGCNA)), gen modüllerini ve yapılandırılmış gen ağlarının önemli noktalarını çözmek için geliştirilen istatistiksel bir yöntemdir ve gen çifti ilişkilerinin her fenotip durumunda ayrı ayrı ölçüldüğü klasik ve farklı ortak ifade için kullanılmaktadır (54).

Ortak ifade ilişkilerinin yönü ve türü, gen ortak ifade ağlarında belirlenmez, gen düzenleyici ağda (Gene Regulatory Network (GRN)) yönlü bir kenar, dönüşüm, etkileşim, aktivasyon veya inhibisyon gibi bir biyokimyasal süreci temsil eden iki geni birbirine bağlamaktadır. Yeni terapi hedeflerinin tanımlanmasına ek olarak, farklı ortak ifadeler ilaç etki modunun yanı sıra ilaç direnç mekanizmasının da çözülmesine ve potansiyel olumsuz etkileri belirlemelerine yardımcı olmaktadır. Tek değişkenli farklı ekspresyon testleri yerine, ilaca duyarlı ve dirençli hücre hatlarının gen ekspresyon profilleri, gen çiftlerinin birlikte ekspresyon modellerindeki değişiklikleri bulmak için analiz edilmekte ve hassas ve

dirençli fenotiplerdeki gen çiftlerinin regülasyon mekanizmaları ve ilişkileri hakkında ipucu elde edilmektedir (29).

2.3. Geleneksel İlaç Geliştirme

Geçmişte ilaç keşfi, damarlı bitkilerin rastgele olarak taranması ile yapılmıştır. Afyon, sinameki ve lavanta gibi ham bitkiler yüzyıllarca kullanılmıştır. Penisilinin tesadüfi keşfi ile birlikte mikroorganizmaların taranması, bakteri ya da mantar kaynaklı çok sayıda antibiyotiğin elde edilmesine olanak sağlamıştır. Bilim insanları bu antibiyotikleri geliştirerek ve değiştirerek daha iyi antibakteriyellerin üretilmesini sağlamıştır (55). Geleneksel ilaç geliştirme yöntemleri oldukça zaman alıcı, zahmetli, maliyetli ve riskli bir süreç olmakla birlikte bir ilacın keşfi için gereken ortalama süre 10 ila 15 yıl arasında değişmekte ve 12 milyar dolardan fazla yatırım gerektirmektedir. Yeni moleküllerin ortalama başarı sağlama oranı ise sadece % 2.01'dir (2, 56). Yeni bir ilacın keşfi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (The United States Food and Drug Administration (FDA)) beş temel adım belirlemiştir (Şekil 7) (57).



Şekil 7. Geleneksel ilaç geliştirme adımları

2.4. İlaç Yeniden Konumlandırma

İlaç yeniden konumlandırma (İYK), FDA veya EMA (Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)) onayı almış ve klinikte kullanılan ilaçlar için yeni kullanım alanlarının bulunması olarak tanımlanır. İYK ayrıca ilacın yeniden kullanılması, yeniden keşfi ya da yeniden şekillendirilmesi olarak da bilinir (58). İYK yöntemleri protein - protein etkileşim ağları (PPEA), ilaç - hedef, ilaç - ilaç, ilaç - hastalık, ilaç - yan etki ilişkileri veya hastalık - hastalık ilişkilerini inceleyerek yeni kullanım alanlarını bulmayı amaçlar (1).

İYK, geleneksel ilaç geliştirmeye göre daha risksiz, düşük maliyetli ve oldukça etkilidir. Bunun nedenleri şu şekilde sıralanabilir:

- ilaçların formülleri ve üretim yöntemleri hali hazırda oluşturulmuştur,
- ilaçların emilimi, metabolizması, atılımı ve toksisitesi bilinmektedir,
- önceki klinik deneyleri güvenli bir şekilde geçmiştir ve yan etkiler nedeniyle gelecekteki klinik denemelerde başarısız olma olasılığı düşüktür,
- elde edilmesi pahalı ve zaman alıcı olan faz-IV güvenlik verileri bilinmektedir (59).

Geleneksel ilaç geliştirme genelde beş temel adımdan oluşurken İYK sadece dört adımdan oluşmaktadır (Şekil 8) (2).



Şekil 8. İlaç yeniden konumlandırma adımları

İYK hem zaman maliyet açısından avantajlı olması hem de ilaçlarla ilgili mevcut temel bilgileri kullanması sebebiyle oldukça ilgi çeken bir alan olmuştur ve birçok ilaç farklı hastalıklarda da kullanılmaya başlanmıştır. İYK'nın bilinen ilk ve en yaygın örneği

Sildenafil'dir. 80'li yıllarda hipertansiyon ve kalp kasındaki iskemi hastalıklarının tedavisi için geliştirilen *Sildenafil*'in faz-I çalışmaları sırasında hastalarda görülen ereksiyon yan etkisi sebebiyle çalışmanın odağı erektil disfonksiyon endikasyonu olarak değişmiş ve 1988'de FDA onayı almıştır (60). Benzer şekilde, ülser tedavisi için geliştirilen *minoxidil*, hayvan deneylerinde kan basıncında düşüşe neden olması sebebiyle araştırmada bu yöne odaklanılması ve saç dökülmesine engel olduğunun görülmesiyle birlikte 1979 yılında anti-hipertansiyon ilacı olarak, 1988 yılında da saç dökülmesi tedavisi için FDA onayı almıştır (61). Bir diğer örnek, 1950'lerde hamile kadınlarda sabah bulantıları için yatıştırıcı olarak kullanılan *talidomid*, bebeklerde görülen doğum kusurları sebebiyle piyasadan çekilmiş, ancak 1964'te Dr. J. Sheskin'in bir cüzzam hastasının uyumasına yardımcı olmak için *talidomid* kullanmasıyla hastanın ağrılarında azalma ve yaralarında iyileşme gözlenmesiyle birlikte 1998 yılında cüzzam hastalarında kullanılması için FDA onayı almıştır (62, 63). Bir başka örnek, *duloksetin*, sinaptik yarıktaki serotonin ve noradrenalinin geri alımını engellemesi nedeniyle 1980'lerin sonunda depresyon tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. *Duloksetin*'in etki mekanizmaları incelenirken üretral büzülmeyi de artırdığı gözlenmiş ve yapılan ön-klinik çalışmalarda stres üriner inkontinans (SÜİ) tedavisinde de kullanılabileceği ispatlanmıştır. Böylece *duloksetin* hem depresyon hem de kadınlarda SÜİ tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (64). Kan basıncını düşürmek için FDA onayı alan *fenoksibenzamin*, hastalık gen ekspresyon profilini tersine çevirmeye dayalı bir in-siliko yöntem ile ağrı kesici ve antinosiseptif olarak yeniden konumlandırılmıştır (65).

İYK aynı zamanda mevcut ilaçların farklı kanser türlerinde de tedavi amaçlı yeniden keşfedilmesinde faydalar sağlamıştır. İn-siliko bir çalışmada, *sulkonazon* (topikal mantar önleyici) ve *vinburnin* (damar genişletici), hücre döngüsünü önleyen alternatif kanser tedavi ajanları olarak tespit edilmiştir (66)

2.5. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, en sık teşhis edilen kanser türlerinden biridir ve dünya çapında kansere bağlı ölümlerin en önde gelen nedenidir. Akciğer kanseri, her yıl dünya genelinde iki milyondan fazla vakaya sebep olan ve yaklaşık 1.8 milyon ölüme neden olan en yaygın onkolojik hastalıklardan biridir. Genel kanser hastalığının % 13'ünden ve kansere bağlı ölümlerin % 19.4'ten sorumludur (67, 68).

Tüm akciğer kanserli hastaların % 85'ini oluşturan bir alt tipi olan küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) üç ana türü vardır:

- Adenokanser: Toplam KHDAK vakalarının % 50 - % 60'ını temsil eden ve kadınlarda erkeklere göre daha yaygın görülen türüdür. Mukus salgılayan hücrelerin erken formlarında görülür.
- Skuamöz hücreli kanser: Toplam KHDAK vakalarının % 20 - % 30'unu oluşturur. Akciğerlerde hava yollarının içini örten yassı hücreler olan skuamöz hücrelerin erken formlarında gelişir ve akciğerlerin ana hava yoluna (bronş) yakın, merkezi kısımlarında bulunma eğilimindedir.
- Büyük hücreli kanser: Geçiş hücreli karsinom, sarkomatoid karsinom ve karışık alt tipleri içeren büyük hücreli karsinom KHDAK vakalarının % 10- % 20'sini temsil eder. Akciğerin herhangi bir bölümünde oluşabilir. Hızlı büyüme ve yayılma eğilimindedir (69-71).

Akciğer kanserli hastaların yaklaşık dörtte biri erken dönemde teşhis edilebilir. Bu hastalar genellikle semptomsuzdur ve kanser dışı konuların değerlendirilmesi esnasında tesadüfen belirlenir (72). Hastalarda en sık görülen semptomlar arasında devamlı yoğun öksürük, hemoptizi (ağızdan kan gelmesi), dispne (nefes almada zorluk), ses kısıklığı, yutma bozukluğu, boyun ve yüzde şişlik, göz kapağında düşme, tekrarlayan bronşit ya da zatürre atakları, kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi sayılabilir. Eğer kanser göğüs kafesi dışına yayılmış ise bu semptomlara baş ağrısı, bulantı, kusma, denge bozukluğu, baygınlık, hafıza kaybı, cilt altı şişlikler, kemik ya da eklem ağrısı, kemik kırıkları, halsizlik, kas erimesi ve yorgunlukta eklenebilir (69).

Deneyimli bir hekim birçok hastada % 95 güvenirlilikle akciğer kanserinin tanısını öykü ve fiziki muayene ile yapabilir (73). İleri evre hastalarda akciğer röntgeni ile tanı konulabilir, ancak belirtileri olduğu halde akciğer röntgeni normal olan hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) ve muhtemelen pozitron emisyon tomografisi (PET) ile değerlendirme yapılmalıdır. Tanısal değerlendirmede, üç eş zamanlı aşamadan (doku tanı, evreleme ve fonksiyonel değerlendirme) en az girişimsel olan yöntem önerilmektedir (74).

Son yıllarda, akciğer kanserinin tanı ve tedavisi için minimum invaziv teknikler, yeni hedefe yönelik tedaviler ve yeni immünoterapi yöntemlerinde gelişme sağlanmıştır. Bu yeni tedavi yöntemleri, KHDAK'lı hastalar için iyileştirilmiş sağ kalım oranlarına yansımıştır. 2009'dan 2010'a kadar KHDAK'lı hastalar için 2 yıllık göreceli sağ kalım % 34 iken 2015'ten 2016'ya bu oran % 42'ye çıkmıştır. Ayrıca 1999 - 2019 yılları arasında akciğer kanseri nedeniyle ölümlerde erkeklerde % 56, kadınlarda % 32 oranında düşüş

olduğu, hedefe yönelik tedaviler veya immünoterapiler için uygun olan metastatik akciğer kanserli hastalarında 5 yıllık sağ kalım oranlarının % 15 ile % 50 oranları arasında arttığı görülmüştür (75).

2.6. Meme Kanseri

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kadınlarda görülen kanser türlerinin % 30'unu oluşturur. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin % 15'i meme kanserine bağlı olmaktadır (76). Progesteron hormon reseptörü (PR), östrojen hormon reseptörü (ER) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) adlı üç reseptörün bulunmadığı meme kanseri “üçlü negatif meme kanseri” (TNBC, Triple Negative Breast Cancer) olarak tanımlanır (77). Epidemiyolojik veriler, TNBC'nin tüm meme kanserli hastaların % 15 - % 20'sini oluşturan 40 yaşın altındaki premenopozal genç kadınlarda ortaya çıktığını göstermektedir (78). Meme kanserinin diğer alt tipleri ile karşılaştırıldığında TNBC hastalarının hayatta kalma süreleri daha kısa ve tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde ölüm oranı % 40'tır (79).

Hücrel belirteçler göz önüne alınarak yapılan moleküler sınıflandırmada meme kanseri dört ana gruba ayrılmaktadır:

- Luminal A: ER ve PR pozitif ancak HER2 için negatif olan tümörleri içerir.
- Luminal B: ER ve PR pozitif ayrıca HER2 için pozitif olan tümörleri içerir.
- HER2+: ER ve PR negatif ancak HER2 için pozitif olan tümörleri içerir.
- Üçlü negatif: ER, PR ve HER2 için negatif olan tümörleri içerir (80).

Meme kanseri hastalarında en sık rastlanan belirti, memede ağrısız, zamanla büyüyen bir kitlenin hissedilmesidir. Bununla birlikte ağrı, meme başında akıntı, forgue (meme başının yüksekte olması) belirtisi, memede ödem, memede portakal kabuğu görünümü, meme başının geri çekilmesi ve memede anormal sarkma görülen diğer belirtiler arasındadır (81). Meme kanseri oluşumunda hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynar. Genetik olarak geç adet görme, beyaz ırk, kadın olma, ailede var olan kanser öyküsü, yoğun meme dokusu, BRCA1, BRCA2, PTEN ve P53 genlerinde meydana gelen mutasyonlar değiştirilemeyen faktörler arasında yer alır. Çevresel faktörler arasında da ilk doğum yapma yaşı, doğum sayısı, alkol ve sigara kullanımı, beslenme düzeni, hareketsiz yaşam yer almaktadır (82-84).

Meme kanseri tanısında en önemli yöntemlerden bir tanesi kendi kendine meme muayenesi (KKMM) olarak kabul edilmektedir ve 20 yaş sonrası her bireyin ayda bir kez KKMM yapması önerilmektedir (85). Diğer yöntemler; gözle yapılan meme muayenesi, elle yapılan meme muayenesi, klinik meme muayenesi ve mamografidir (86, 87).

Meme kanseri tedavisinde kullanılan dört temel yöntem vardır. Bu yöntemler cerrahi tedavi, radyoterapi, kemoterapi ve hormonal tedavilerdir. Bu tedaviler tek başına ya da karma olarak kullanılabilirler. Bu yöntemler içinde en etkili olanlardan birinin kemoterapi olduğu belirtilmektedir (88, 89). Kemoterapi, ileri evre meme kanseri hastalarında tümör boyutunu küçültme amaçlı kullanılırken, cerrahi işlem görmüş hastalarda kalan kanserli hücreleri öldürmek amaçlı kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin yanı sıra hedefe yönelik tedavi yöntemleri de oldukça yaygındır. Hedefe yönelik tedavi yöntemleri, kanser hücrelerinin büyümesine yol açan proteinleri hedef alır. Bu tedavi yöntemi diğer yöntemlere oranla sağlıklı hücrelere daha az zarar verir.

Meme kanseri için üç farklı hedefe yönelik tedavi vardır. İlki *herceptin*'dir. *Herceptin*, HER2+ meme kanserlerine karşı çalışır ve hücrenin büyüme sinyal yollarını inhibe eder. İkincisi *tyker*'dir ve hücre büyümesine neden olan proteinleri bloke eder. Üçüncü tedavi *avastin*'dir. *Avastin* kanser hücrelerinin büyümesi için ihtiyaç duyduğu kan damarlarının oluşumunu engeller (90).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Biyolojik Etkileşim Ağı ve Protein (Gen) Veri Seti

Proteinlerin biyolojik açıdan fonksiyonel benzerliklerini temsil eden Fonksiyonel Bağlantı Ağı (FBA) aynı zamanda ağırlıklı bir ağ yapısıdır ve literatürden elde edilmiştir (91). Kullanılan FBA toplamda 20 790 benzersiz gen (düğüm / protein), 21 952 150 etkileşim (kenar / bağlantı) bilgisini içeren ve 3 sütundan oluşan bir ağ matrisidir (Şekil 9 (a)). Matrisin ilk iki sütunu (V1 ve V2) etkileşimde olan genlerin (protein) Entrez etiketlerini ve üçüncü sütun (V3) etkileşimde olan iki genin biyolojik benzerliğini (etkileşim / ağırlık değeri) göstermektedir.

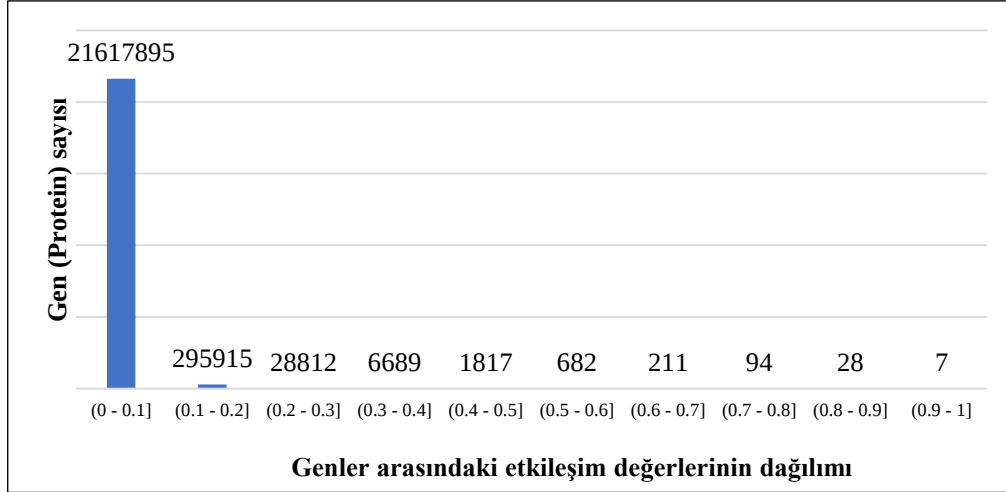
FBA içinde yer alan genlerin birbirleri ile ne derece biyolojik benzerliğe (etkileşime) sahip olduklarının anlaşılabilmesi için ağırlıklarının (V3 sütunu) dağılımına bakılmıştır (Şekil 10). Bu dağılıma bakıldığında 0 – 0.1 değerleri arasında bir yığılma olduğu görülmüştür. Bu aralıktaki biyolojik benzerliklerin oldukça düşük olması sebebiyle bu veriler FBA'dan çıkarılmış ve biyolojik benzerlikleri 0.1'den büyük olan genler için yeni bir FBA elde edilmiştir. Elde edilen bu yeni FBA, 15 002 benzersiz gen ve 334 225 genler arası etkileşim bilgisini içermektedir (Şekil 9 (b)).

	V1	V2	V3
1	10076	57538	0.0594
2	10076	399694	0.0187
3	10127	124401	0.0057
4	10189	246243	0.0385
5	10057	23344	0.0057
6	10129	200383	0.0101
7	10057	23347	0.0351
8	1008	94030	0.0123
9	10004	283455	0.0407
10	10076	57549	0.0685
11	10139	400509	0.0123
12	10127	124411	0.0954
13	10096	644732	0.0101
Showing 1 to 13 of 21,952,150 entries			

	V1	V2	V3
1	10021	23415	0.1480
2	10021	23416	0.1365
3	10040	57679	0.1244
4	1013	91653	0.2132
5	1008	1013	0.1185
6	10057	23439	0.1101
7	10057	23456	0.2028
8	10000	122011	0.1486
9	10000	152110	0.1469
10	1019	114783	0.1218
11	1002	22883	0.1012
12	10127	59348	0.1445
13	10160	27128	0.1157
Showing 1 to 13 of 334,255 entries			

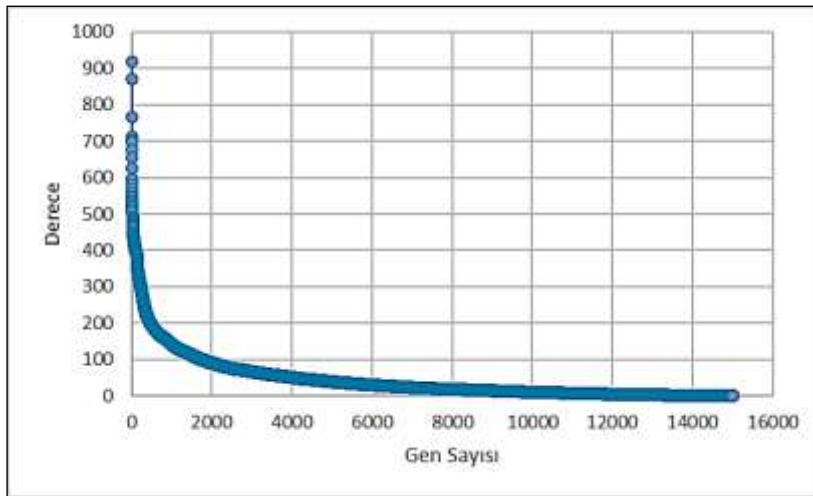
a **b**

Şekil 9. Fonksiyonel bağlantı ağı (FBA)



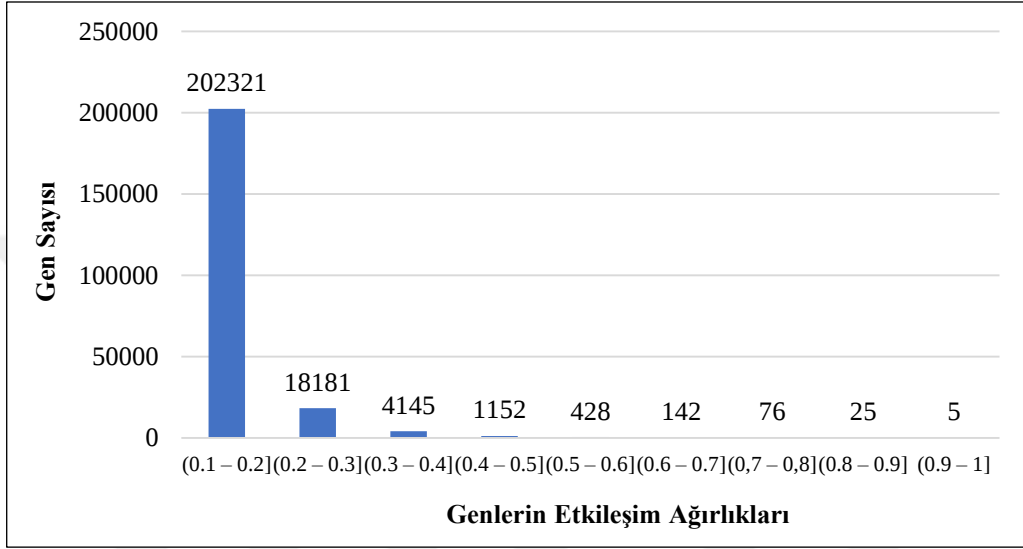
Şekil 10. Literatürden elde edilen FBA'ya ait ağırlıkların dağılımı

Etkileşim değeri küçük olan genler FBA'dan çıkarıldıktan sonra elde edilen nihai FBA'nın nasıl alt ağ yapıları gösterdiğine bakılmıştır. 15 002 düğümden oluşan ağın 40 adet bağlı bileşeninin (connected component) olduğu, bunlardan en büyük olan bileşenin 14 904 düğümden oluştuğu ve geriye kalan 39 bileşenin 2, 3, 4 ve 5'erli düğümlerden oluştuğu görülmüştür. Her bir düğüme ait bağlantı sayısı (komşu protein) hesaplanmış ve dağılımı çizilerek analiz edilmiştir (Şekil 11). Bağlantı sayılarına ait dağılıma bakıldığında 900 ve 800 bağlantıya sahip düğüm sayılarının 1'er tane olduğu ve komşu protein sayısının değeri büyükten küçüğe sıralandığında ilk 2000 düğümün komşu protein sayısının 100'den fazla olduğu, diğer düğümlerin komşu protein sayılarının 0 - 100 arasında olduğu görülmüştür.



Şekil 11. Her bir düğüm için komşu protein sayılarının dağılımı

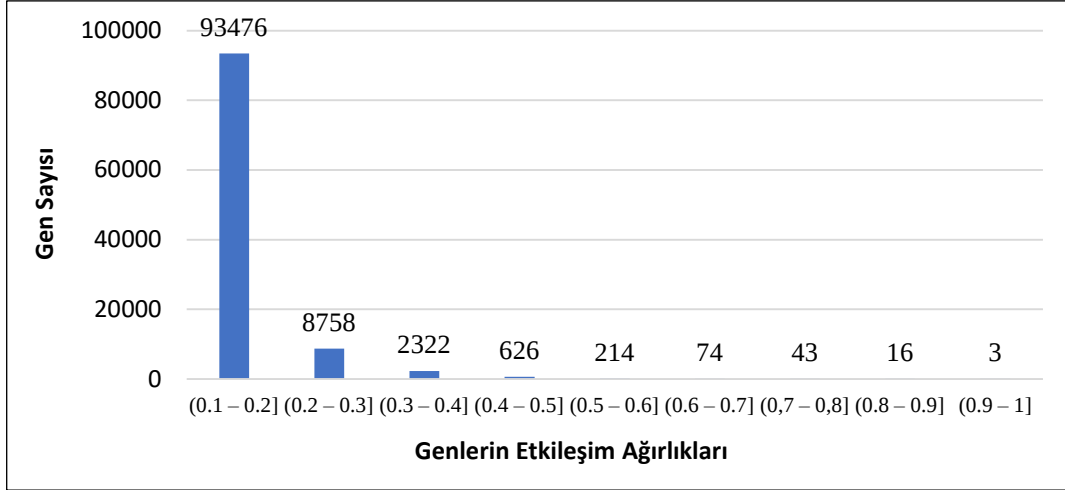
Bu dağılımdan yola çıkarak FBA içindeki genlerin 100’den fazla komşuluğu olanların gen sayısı kullanılmış ve bu aralıktaki benzersiz gen sayısı 1 784 olarak bulunmuştur. Bu genler FBA içinde en az bir sütunda (V1 ve V2) yer alıyorsa oluşan ağda 226 475 bağlantı oluşmuş ve oluşan ağın ağırlıklarının dağılımı 0.1 – 0.2 arasında yer aldığı görülmüştür (Şekil 12). Oluşan bu ağ orijinal FBA’nın % 46’sını kapsamaktadır.



Şekil 12. 100’den fazla bağlantı içeren proteinlerin her ikisinin de bağlantı listesinde olması halinde oluşan ağın ağırlıklarının dağılımı

Eğer 1 784 gen FBA içinde sadece bir sütunda (V1 veya V2) yer alıyorsa o zaman oluşan ağda 105 532 bağlantı oluştuğu ve ağın ağırlıklarının dağılımının yine 0.1 – 0.2 arasına yığıldığı görülmüştür (Şekil 13). Oluşan bu ağ orijinal FBA’nın % 31’ini kapsamaktadır.

Yapılan analizler sonucunda, yüksek komşu protein sayısına sahip genlerin nasıl alt-ağlar oluşturduğu görülmüştür.



Şekil 13. 100’den fazla bağlantı içeren proteinlerin bir tanesinin bağlantı listesinde olması halinde oluşan ağırlıklarının dağılımı

Elde edilen 15 002 benzersiz gen ve 334 225 genler arası etkileşim bilgisini içeren FBA’nın akciğer kanseri ve meme kanseri için hastalığa sebep olan proteinleri içerip içermediğine bakılmıştır ve oluşturulan FBA’nın uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

Önerilen ilaç yeniden konumlandırma yaklaşımı, bir hastalık ağı ile ilaca özgü FBA’lar arasında bir benzerlik skoru hesaplar. Akciğer kanseri ve meme kanseri için hastalığa neden olan genler (HG) sırasıyla 1 360 ve 1 139’dur. Hastalığa sebep olan genler ve her gene ait log-kat-değişim (log-fold-change (log-FC)) değerleri, hastaların RNA-dizileme örneklerinin yer aldığı TCGA (The Cancer Genome Atlas Program / Kanser Genom Atlası Programı) veritabanından (92) TCGA Bio-links paketi (93) kullanılarak elde edilmiştir.

Her genin farklı ekspresyonunun kapsamını belirlemek için bir test istatistiği ve buna karşılık gelen p-değeri hesaplanır. p-değeri, önceden belirlenmiş bir önem seviyesinden (eşik değeri) farklı olarak ifade edilen genleri seçmek için kullanılır ancak tek başına yeterli değildir. Log-kat-değişimi kopyalanma sayısı az ya da hiç olmadığında farklı eksprese olan genleri seçmek için kullanılan bir diğer seçim kriteridir. Kat değişimi, bir genin iki farklı koşul arasındaki ifade düzeylerinin mutlak değerindeki oranının belirli bir eşiği aşması durumunda, farklı olarak ifade edildiğini gösterir (94). Bu tez çalışmasında, 0.01’lik p-değeri (FDR / False Discovery Rate (Yanlış Keşif Oranı)) ve mutlak 2.0 log-FC değerleri, farklı eksprese olan genleri tanımlamak için kullanılmıştır. Elde edilen genler, isim - Entrez etiket dönüşümleri yapıldıktan sonra FBA üzerinde haritalanmıştır. Hastalık

genlerinin FBA üzerinde haritalanmasından sonra akciğer kanseri için 906 gen ve 4 173 etkileşime sahip hastalık genleri ağı (HGA), meme kanseri için 770 gen ve 3 698 etkileşime sahip hastalık genleri ağı (HGA) oluşturulmuştur.

Yapılan bütün analizler sonucunda protein etkileşimlerinin yer aldığı FBA ağı ve akciğer kanseri ve meme kanseri için hastalığa sebep olan protein ağları elde edilmiş oldu.

3.2. İlaç Veri Seti

Akciğer ve meme kanseri hücre hatları için, her ilaca ait seviye-5 transkriptom verileri açık kaynaklı ve ücretsiz erişim sağlayan LINCS L1000 (95) projesinden alınmıştır. İlaç veri seti her genin mRNA ekspresyon değerlerinin z-skoruna dönüştürülmüş halini içermektedir (Şekil 14).

1		LPROT002_A549_6H:O13_12.0 um	LPROT002_A549_6H:O15_12.0 um	LPROT002_A549_6H:O17_12.0 um
2	780	0,388099998235703	1,051300048828120	1,356500029563900
3	7849	1,072600007057180	1,388499975204470	-1,212800025939940
4	2978	0,437200009822845	0,844099998474121	-0,332899987697601
5	2049	0,717700004577637	2,115799903869630	-2,395500004291530
6	2101	-1,668300032615660	-0,445300012826920	-1,338199973106380
7	8717	-1,015100002288820	-0,350699990987778	-1,446499943733220
8	10594	-0,729799985885620	-0,013299999758601	-0,088100001215935
9	826	0,304800003767014	-0,792299985885620	-0,258300006389618
10	11224	-0,400000005960464	-1,693300008773800	-1,401600003242490
11	6158	-1,698500037193300	-1,183899998664860	-2,401000022888180

Şekil 14. İlaç veri setine ait örnek bir ekran görüntüsü

Aday olabilecek ilaç örneklerinden, akciğer kanseri (A549) ve meme kanseri (MCF7) hücre hatları ile birlikte diğer yumuşak doku hücre hatları (BT20, MCF7, HT29, MDAMB231) üzerinde 24 saatlik uygulamaya sahip olanlar seçilmiştir. Her ilaç için altı doz (0.04 μm , 0.12 μm , 0.37 μm , 1.11 μm , 3.33 μm ve 10.0 μm) uygulama göz önüne alınmıştır. Bu doz miktarları belirtilen hücre hatlarında bilinen etkin IC₅₀ değerlerine göre filtrelenmiştir. IC₅₀ değeri, belirli bir zaman periyodu için hücre aktivitesini veya hücre sayısını % 50 azaltmak için gerekli bileşik konsantrasyonunu göstermektedir (96). Optimal IC₅₀ değerlerini tanımlamak için GDSC (Genomics of Drug Sensitivity in Cancer / Kanserde İlaç Duyarlılığının Genomikleri) (97) ve ChEMBL (98) veritabanları kullanılmıştır. Eğer ilaca ait IC₅₀ değeri 10 μm 'dan büyük ise, ilgili ilaç "NA" olarak işaretlenmiş ve o ilaca ait IC₅₀ değeri verisetinde en büyük değer olan 10 μm olarak

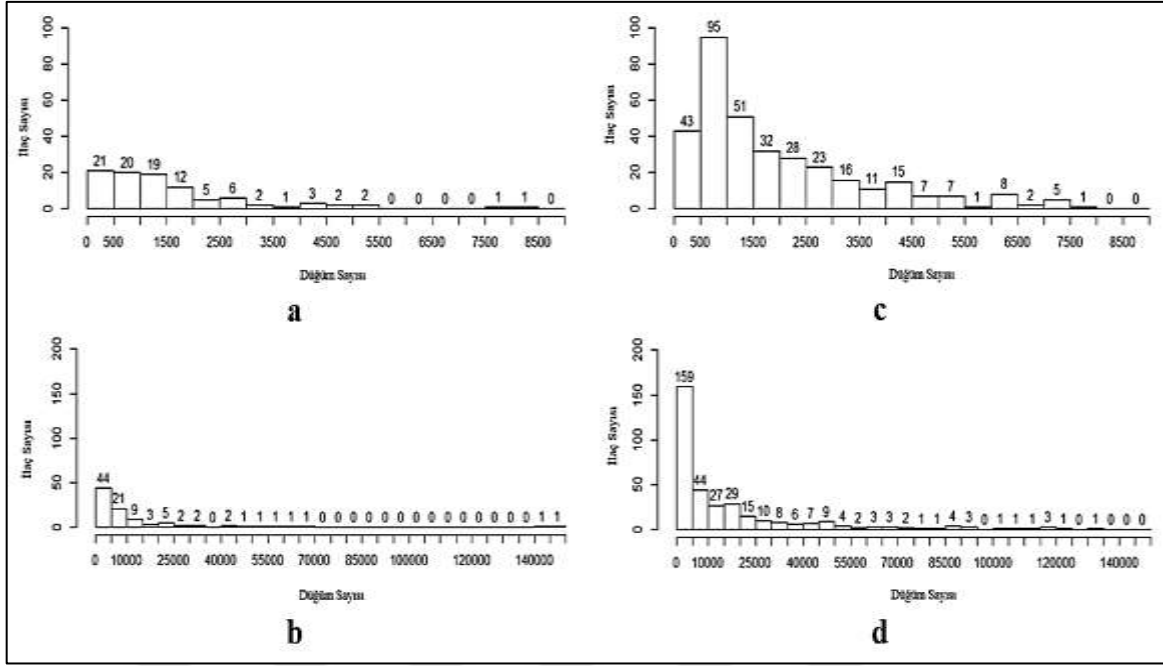
sabitlenmiştir. Yapılan analizler sonucunda akciğer kanseri için 95 ve meme kanseri için 345 adet ilaç örneği elde edilmiştir.

Elde edilen ilaçlara ait transkriptom profilleri FBA üzerinde haritalanmış ve ilaca özel ağlar oluşturulmuştur. Oluşturulan ilaca özgü ağlar, ilgili hücre hattında o ilacın tedavisinden etkilenen genleri içermektedir. İlaça özgü ağlar için, bir ilacın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde eksprese olan genleri FBA üzerinde işaretlenmiştir. Tüm ilaç örneklerine ait z-skoru değerlerinin $|1|$, $|1.5|$ ve $|2|$ 'den büyük olmalarına göre dağılımlarına bakılmıştır. En fazla gen sayısı z-skoru $|1|$ 'den büyük olan dağılımda yer aldığından her ilaç için bu değerle oluşan ağ kullanılmıştır.

Her ilacın farklı eksprese olan genleri z-skoru değerlerine göre elde edildikten sonra ilaçlardan etkilenen genler FBA üzerinde haritalanmıştır. Burada amaç, ilaçtan etkilenen genler arasındaki fonksiyonel etkileşimleri daha etkili ifade etmek için belirli bir ilaca özgü bağımsız bir etkileşim ağı oluşturmaktır. Haritalama için doğrudan komşuluk ve 1-ortak komşuluk yöntemleri kullanılmıştır. Doğrudan komşuluk yalnızca ilaçtan etkilenen genleri ve aralarındaki etkileşim bilgisini kullanırken, 1-ortak komşuluk ise ilaçtan etkilenen genler arasına bir gen daha dahil ederek etkileşim ağını oluşturmaktadır.

İlaça özgü oluşturulan ağlar, her iki komşuluk yöntemi FBA üzerinde uygulanarak oluşturulmuştur. Bu ağların düğüm, bağlantı ve bağlantılı bileşen dağılımları incelenmiş, ilaca özgü ağları oluşturmak için doğrudan komşuluk yöntemi ile oluşturulan ağlar tercih edilmiştir. Bunun nedeni, ilaca özgü oluşturulan ağların biyolojik ağdaki tedavisinin daha iyi gözlemlenebilmesi için FBA'nın tamamının kapsanmaması olarak açıklanabilir. Akciğer kanseri ve meme kanseri için oluşturulan ilaçtan etkilenen proteinler ağlarının (İEPA) düğüm sayısı ve bağlantı sayısı dağılımları Şekil 15'te gösterilmiştir.

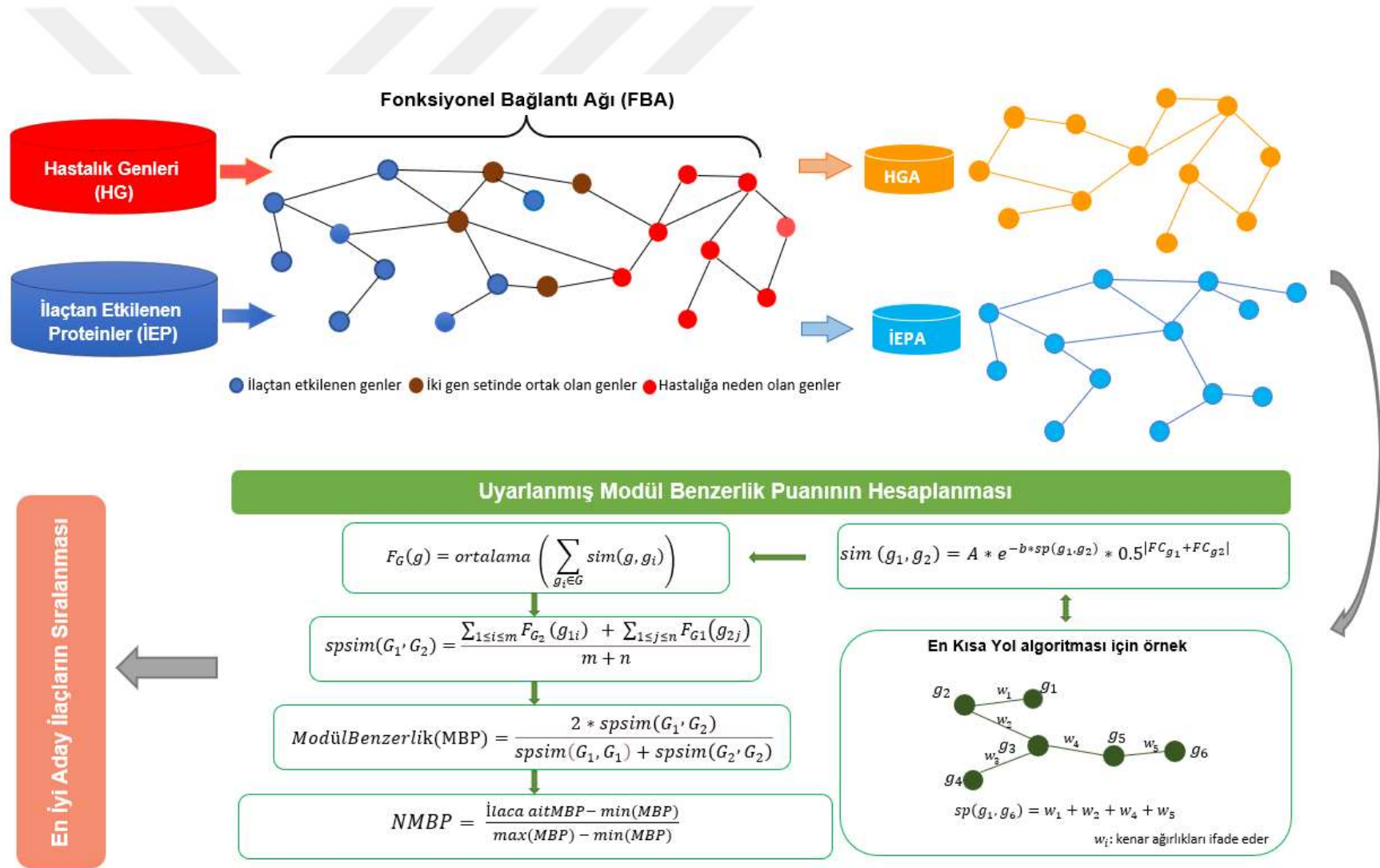
Akciğer kanseri için doğrudan komşuluk uygulandıktan sonra ilaçlara ait düğüm sayıları Şekil 15 (a)'da, akciğer kanseri için doğrudan komşuluk uygulandıktan sonra ilaçlara ait bağlantı sayıları Şekil 15 (b)'de, meme kanseri için doğrudan komşuluk uygulandıktan sonra ilaçlara ait düğüm sayıları Şekil 15 (c)'de ve meme kanseri için doğrudan komşuluk uygulandıktan sonra ilaçlara ait bağlantı sayıları Şekil 15 (d)'de gösterilmiştir.



Şekil 15. Ağ üyelerinin dağılımı

3.3. Algoritma

Hastalığa sebep olan genler ağı (HGA) ile ilaçtan etkilenen protein ağı (İEPA) modüllerinin örtüşmesi için temel alınan yöntem 2020 yılında Ni vd. tarafından önerilen ve bir benzerlik puanına dayanan “ModuleSim” yöntemidir (99). Fakat bu benzerlik puanı, ağ yapısının biyolojik benzerliğinin tutulduğu etkileşim ağırlık değerlerini dikkate alırken, düğümlerin yani proteinlerin regülasyon değerlerini dikkate almamaktadır. Proteinlere ait yukarı-regülasyon (up-regulation) ya da aşağı-regülasyon (down-regulation) bilgisini veren log – kat - değişimi değerleri (log - FC) bu yöntem temel alınarak ModuleSim yöntemine uyarlanmıştır, yapılan bu uyarlama tez çalışmasının özgün değeri ve literatüre katkısıdır (Şekil 16). Ayrıca, tüm hesaplamalar *R-4.2.3 for Windows* programı kullanılarak kodlanmıştır. (Yazılan kodlar R paketi olarak hazırlanacağından tez içinde kodlara yer verilmemiştir.)



Şekil 16. Geliştirilen yöntemin akış şeması

Modül Benzerlik Puanı yöntemi, öncelikle iki gen arasındaki en kısa yolu kat değişimi değerlerini de dikkate alarak Eşitlik 7'deki gibi hesaplar.

$$sim(g_1, g_2) = e^{-0.5 * mm(g_1, g_2)} * 0,5^{|FC_{g1} + FC_{g2}|} \quad (\text{Eşitlik 7})$$

Eşitlik 7'deki mm ifadesi, hesaplama sırasında kullanılan mesafe metriklerini, FC_{g1} ve FC_{g2} değerleri İEPA ya da HGA modüllerindeki genlerin kat değişim skorlarını temsil etmektedir. sim değeri genler arasındaki mesafeyi kullanarak iki gen arasındaki benzerliği hesaplar. Bu hesaplama İEPA ya da HGA için yapılırken FC_{g1} ve FC_{g2} değerleri aynı değeri almakta ve sadece bir tanesi hesaplamaya dahil edilmektedir.

Ancak, İEPA ve HGA arasındaki ortak genlerin sim benzerliklerini hesaplarken FC_{g1} ve FC_{g2} değerleri farklı olmakta ve her iki değer toplamının mutlak değeri alınarak hesaplamaya dahil edilmektedir. Alınan mutlak değer, 0.5'e üs olarak verilmesinin amacı, birbirini baskılayacak genlerin sim değerlerinin yüksek çıkmasını sağlamak böylece baskılanan proteinleri barındıran ilaç adaylarının Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanına göre sıralandığında yüksek puanlar almasını teşvik etmektir.

Ayrıca, g_1 ve g_2 düğümleri arasındaki mesafenin dönüştürülmüş ölçümü olan $sim(g_1, g_2)$ değeri Perlman vd. ve Paik vd. tarafından önerilmiştir (100, 101). $sim(g_1, g_2)$ değerinin yüksek olması halinde iki düğüm arasında yüksek bir ilişki olduğu kabul edilmektedir.

G hastalığa sebep olan genlerin bilgisini temsil eden modül olmak üzere, bir g geninin hastalık ile olan ilişki skoru G modülündeki genler ile g geni arasındaki benzerlik puanlarının ortalaması alınarak bulunmuştur (Eşitlik 8).

$$F_G(g) = ortalama \left(\sum_{g_i \in G} sim(g, g_i) \right) \quad (\text{Eşitlik 8})$$

Hastalığa sebep olan genlerin ağı (HGA), m genden oluşan $G_1 = \{g_{11}, g_{12}, \dots, g_{1m}\}$ modülü ile ve ilaçtan etkilenen proteinlerin ağı (İEPA), n genden oluşan $G_2 = \{g_{21}, g_{22}, \dots, g_{2n}\}$ modülü ile temsil edilmek üzere, bu iki modül arasındaki benzerlik Eşitlik 9 ile hesaplanmıştır.

$$spsim(G_1, G_2) = \frac{\sum_{1 \leq i \leq m} F_{G_2}(g_{1i}) + \sum_{1 \leq j \leq n} F_{G_1}(g_{2j})}{m + n} \quad (\text{Eşitlik 9})$$

Eşitlik 9’da iki modüldeki tüm gen çiftleri dikkate alınarak iki modülün (HGA ve İEPA) farklı metrikler için yol uzunluğuna dayanan benzerlikleri hesaplanmıştır. Modüllerin benzerliklerinin daha tutarlı tahmin edilebilmesi için G_1 ve G_2 modülleri arasındaki ilişki skoru, kendileri ile olan ilişki skoru ortalamasına bölünerek normalize edilmiştir (Eşitlik 10).

$$ModülBenzerlikPuanı(G_1, G_2) = \frac{2 * spsim(G_1, G_2)}{spsim(G_1, G_1) + spsim(G_2, G_2)} \quad (\text{Eşitlik 10})$$

Eşitlik 10 ile hesaplanan Modül Benzerlik Puanının yüksek olması, iki modül arasında yakın ilişki veya yüksek benzerlik olduğunu gösterir.

Her bir ilaç için elde edilen Modül Benzerlik Puanını sonuçlara katkısının eşit olması amacıyla hesaplanan puanlar 0 - 1 arasında min - max normalizasyonu kullanılarak standardize edilmiştir. Min - max normalizasyonu hesaplanırken Eşitlik 11’deki formül kullanılmıştır.

$$NMBP = \frac{ilaca\ ait\ MBP - \min(MBP)}{\max(MBP) - \min(MBP)} \quad (\text{Eşitlik 11})$$

Eşitlik 10’da NMBP Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanı’nı, MBP ise her bir ilaç için hesaplanan Modül Benzerlik Puanını temsil etmektedir.

3.1.1. Alternatif Uzaklık Metrikleri

Eşitlik 7’de mm olarak ifade edilen ve ilk olarak en kısa yol algoritması kullanılan uzaklık metriğine alternatif olarak jaccard, öklid, manhattan ve canberra uzaklık metrikleri ile de analizler yapılmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır.

3.1.1.1. Ağırlıklandırılmış Jaccard Uzaklığı

Jaccard benzerlik katsayısı, iki küme arasında, tanımlanan kümelerin elemanlarının en küçük değerlerinin toplamını en büyük değerlerinin toplamına bölerek hesaplanır (Eşitlik 12). Ağırlıklandırılmış jaccard uzaklığı ise, hesaplanan jaccard benzerlik katsayısının 1’den çıkarılmasıyla elde edilir (Eşitlik 13) (102).

$$J(X, Y) = \frac{\sum_{i=1}^n \min(X_i, Y_i)}{\sum_{i=1}^n \max(X_i, Y_i)} \quad (\text{Eşitlik 12})$$

$$d(X, Y)_{Jaccard} = 1 - J(X, Y) \quad (\text{Eşitlik 13})$$

3.1.1.2. Öklid Uzaklığı

İki nokta arasındaki doğrusal uzaklığı hesaplar. $X = (x_1, y_1)$ ve $Y = (x_2, y_2)$ olmak üzere öklid uzaklığı Eşitlik 14'teki gibi hesaplanır (103).

$$d(X, Y)_{öklid} = \sqrt{(x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2} \quad (\text{Eşitlik 14})$$

3.1.1.3. Manhattan Uzaklığı

N boyutlu uzayda vektör olarak tanımlanan iki nokta arasındaki mesafeyi hesaplar. $X = (x_1, y_1)$ ve $Y = (x_2, y_2)$ olmak üzere manhattan uzaklığı Eşitlik 15'teki gibi hesaplanır (104).

$$d(X, Y)_{manhattan} = \sum_{i=1}^n |x_i - y_i| \quad (\text{Eşitlik 15})$$

3.1.1.4. Canberra Uzaklığı

Bir vektör uzayındaki nokta çiftleri arasındaki mesafenin sayısal bir ölçüsüdür. $X = (x_1, y_1)$ ve $Y = (x_2, y_2)$ olmak üzere canberra uzaklığı Eşitlik 16'daki gibi hesaplanır (105).

$$d(X, Y)_{canberra} = \sum_{i=1}^n \frac{|x_i - y_i|}{|x_i| + |y_i|} \quad (\text{Eşitlik 16})$$

4. BULGULAR

Bu tez çalışması kapsamında elde edilen bulguların bir kısmı “ *NMSDR: Drug Repurposing Approach Based on Transcriptome Data and Network Module Similarity*” başlığı ile araştırma makalesi olarak yayınlanmıştır (Ek 13) (106).

4.1. Akciğer Kanseri

IC₅₀ değeri bilinen A549 hücre hattına uygulanan 95 ilaç elde edilmiştir. IC₅₀ değerlerine göre filtrelenen her ilaç için altı doz (0.04 μ m, 0.12 μ m, 0.37 μ m, 1.11 μ m, 3.33 μ m ve 10.0 μ m) göz önüne alınmıştır. Her bir ilaca özgü oluşturulan ağlar ile akciğer kanserine özgü hastalık ağı kullanılarak Modül Benzerlik Puanları (MBP) ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanları (NMBP) hesaplanmıştır. Puanlar en kısa yol, ağırlıklandırılmış jaccard, öklid, manhattan ve canberra uzaklıkları için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Tablo 1’de verilen sonuçlar en kısa yol uzaklığı kullanılarak hesaplanan Modül Benzerlik Puanlarını ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanlarını göstermektedir. Eşik değeri olarak 0.5 alınmıştır. 0.5’ten büyük değere sahip toplam 14 adet aday ilaç tahmin edildiği ve bu ilaçlardan birinin (*mitoxantrone*) iki farklı dozunun (0.12 ve 0.37) bu listede olduğu görülmüştür. Ayrıca eşik değeri 0.5’ten büyük olan ilaçlar arasında FDA onaylı olup klinikte akciğer kanserinin tedavisinde halen uygulanan iki tane ilaç (*crizotinib* ve *trametinib*) yer almaktadır (Tabloda mavi ile işaretlenmişlerdir). Sonuç olarak en kısa yol uzaklığı kullanılarak akciğer kanseri için 10 farklı aday ilaç tahmin edilmiştir. Kalan 81 ilaca ait hesaplanan Modül Benzerlik Puanları ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanları Ek3’te yer almaktadır.

Tablo 1. Akciğer kanseri için en kısa yol uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
1	BMS-345541 (10.0)	1.2429	1.0000
2	Dinaciclib (0.04)	1.1721	0.9423
3	Tanespimycin (10.0)	1.0801	0.8673
4	Mitoxantrone (0.12)	1.0746	0.8627
5	NVP-BEZ235 (0.04)	1.0390	0.8338
6	Mitoxantrone (0.37)	0.8967	0.7177
7	NVP-AUY922 (0.04)	0.8788	0.7031
8	Foretinib (1.11)	0.8686	0.6948
9	Celastrol (3.33)	0.8233	0.6579
10	Mocetinostat (10.0)	0.7278	0.5800
11	NVP-BEZ235 (3.33)	0.7094	0.5650
12	Crizotinib (10.0)	0.7057	0.5620
13	Trametinib (10.0)	0.7047	0.5612
14	Tozasertib (10.0)	0.6855	0.5455

Tablo 2’de verilen sonuçlar ağırlıklandırılmış jaccard uzaklığı kullanılarak hesaplanan Modül Benzerlik Puanlarını ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanlarını göstermektedir. 0.5’ten büyük eşik değerine sahip toplam 9 adet aday ilaç tahmin edildiği ve bu ilaçlardan birinin (*mitoxantrone*) iki farklı dozunun (0,12 ve 0,37) bu listede olduğu görülmektedir. Ancak aday ilaçlar içinde FDA onaylı ilaç yer almamaktadır. Sonuç olarak ağırlıklandırılmış jaccard uzaklığı kullanılarak akciğer kanseri için 8 farklı aday ilaç tahmin edilmiştir. Kalan 86 ilaca ait hesaplanan Modül Benzerlik Puanları ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanları Ek 4’te yer almaktadır.

Tablo 2. Akciğer kanseri için ağırlıklandırılmış jaccard uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
1	BMS-345541 (10.0)	0.7408	1.0000
2	Dinaciclib (0.04)	0.7161	0.9664
3	Mitoxantrone (0.12)	0.5772	0.7777
4	NVP-BEZ235 (0.04)	0.5693	0.7669
5	Tanespimycin (10.0)	0.5185	0.6979
6	Mitoxantrone (0.37)	0.4922	0.6622
7	NVP-AUY922 (0.04)	0.4660	0.6265
8	Celastrol (3.33)	0.3973	0.5332
9	NVP-BEZ235 (3.33)	0.3841	0.5153

Tablo 3’te verilen sonuçlar öklid uzaklığı kullanılarak hesaplanan Modül Benzerlik Puanlarını ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanlarını göstermektedir. 0.5’ten büyük eşik değerine sahip toplam 11 adet aday ilaç tahmin edildiği ve bu ilaçlardan birinin (*mitoxantrone*) iki farklı dozunun (0.12 ve 0.37) bu listede olduğu görülmektedir. Öklid uzaklığı ile elde edilen aday ilaçlar içinde 1 adet FDA onaylı ilaç (*crizotinib*) yer almaktadır (Tabloda mavi ile işaretlenmişlerdir). Sonuç olarak öklid uzaklığı kullanılarak akciğer kanseri için 9 farklı aday ilaç tahmin edilmiştir. Kalan 84 ilaca ait hesaplanan Modül Benzerlik Puanları ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanları Ek 5’te yer almaktadır.

Tablo 3. Akciğer kanseri için öklid uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
1	BMS-345541 (10.0)	2.5374	1.0000
2	Dinaciclib (0.04)	2.3310	0.9183
3	Mitoxantrone (0.12)	2.2013	0.8669
4	NVP-BEZ235 (0.04)	2.1486	0.8460
5	Tanespimycin (10.0)	1.9442	0.7651
6	NVP-AUY922 (0.04)	1.8232	0.7172
7	Mitoxantrone (0.37)	1.8142	0.7136
8	Celastrol (3.33)	1.6046	0.6306
9	Crizotinib (10.0)	1.4036	0.5510
10	Mocetinostat (10.0)	1.3379	0.5250
11	NVP-BEZ235 (3.33)	1.2922	0.5069

Tablo 4’te verilen sonuçlar manhattan uzaklığı kullanılarak hesaplanan Modül Benzerlik Puanlarını ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanlarını göstermektedir. 0.5’ten büyük eşik değerine sahip toplam 10 adet aday ilaç tahmin edildiği ve bu ilaçlardan birinin (*mitoxantrone*) iki farklı dozunun (0.12 ve 0.37) bu listede olduğu görülmektedir. Manhattan uzaklığı ile elde edilen aday ilaçlar içinde 1 adet FDA onaylı ilaç (*crizotinib*) yer almaktadır (Tabloda mavi ile işaretlenmişlerdir). Sonuç olarak manhattan uzaklığı kullanılarak akciğer kanseri için 8 farklı aday ilaç tahmin edilmiştir. Kalan 87 ilaca ait hesaplanan Modül Benzerlik Puanları ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanları Ek 6’da yer almaktadır.

Tablo 4. Akciğer kanseri için manhattan uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
1	BMS-345541 (10.0)	7.7111	1.0000
2	Dinaciclib (0.04)	7.0027	0.9079
3	Mitoxantrone (0.12)	6.3923	0.8285
4	NVP-BEZ235 (0.04)	6.0338	0.7819
5	NVP-AUY922 (0.04)	5.9167	0.7667
6	Tanespimycin (10.0)	5.2772	0.6835
7	Mitoxantrone (0.37)	5.1952	0.6729
8	Crizotinib (10.0)	4.5355	0.5871
9	Celastrol (3.33)	4.4701	0.5786
10	Mocetinostat (10.0)	3.9856	0.5156

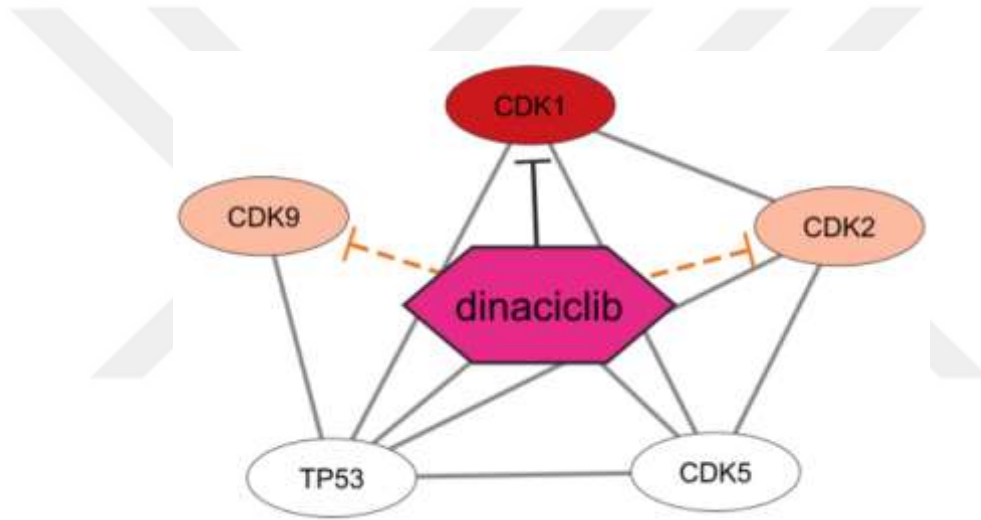
Tablo 5’te verilen sonuçlar canberra uzaklığı kullanılarak hesaplanan Modül Benzerlik Puanlarını ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanlarını göstermektedir. 0.5’ten büyük eşik değerine sahip toplam 9 adet aday ilaç tahmin edildiği ve bu ilaçlardan birinin (*mitoxantrone*) iki farklı dozunun (0.12 ve 0.37) bu listede olduğu görülmektedir. Fakat aday ilaçlar içinde FDA onaylı ilaç yer almamaktadır. Sonuç olarak canberra uzaklığı kullanılarak akciğer kanseri için 8 farklı aday ilaç tahmin edilmiştir. Kalan 86 ilaca ait hesaplanan Modül Benzerlik Puanları ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanları Ek 7’de yer almaktadır.

Tablo 5. Akciğer kanseri için canberra uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
1	BMS-345541 (10.0)	0.7408	1.0000
2	Dinaciclib (0.04)	0.7161	0.9664
3	Mitoxantrone (0.12)	0.5772	0.7777
4	NVP-BEZ235 (0.04)	0.5693	0.7670
5	Tanespimycin (10.0)	0.5185	0.6979
6	Mitoxantrone (0.37)	0.4922	0.6623
7	NVP-AUY922 (0.04)	0.4659	0.6265
8	Celastrol (3.33)	0.3973	0.5332
9	NVP-BEZ235 (3.33)	0.3841	0.5153

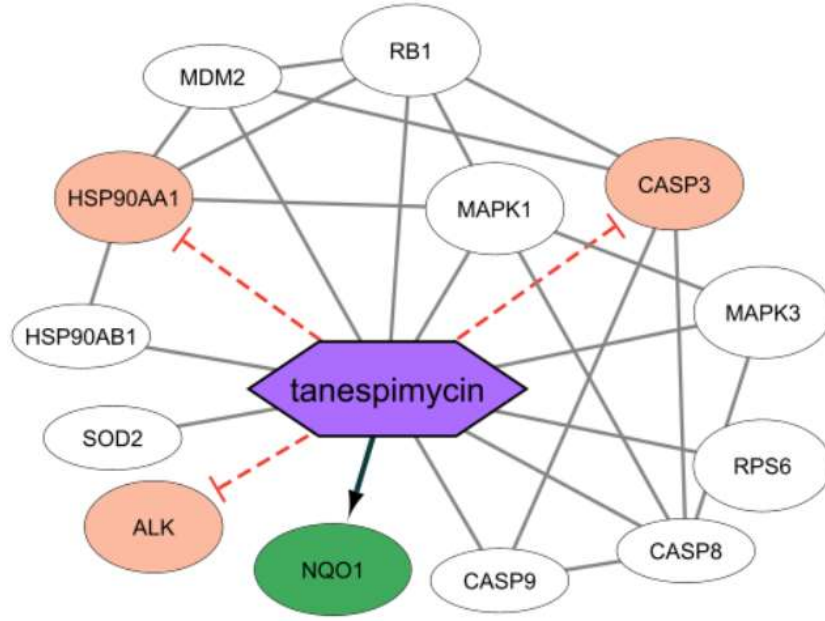
Akciğer kanseri için en yüksek puanı olan yeniden konumlandırılmış ilaçlar incelendiğinde üç ilaç için (*dinaciclib*, *tanespimycin* ve *mitoxantrone*) ilaç-hedef protein etkileşim ağı oluşturulabilmiştir. İlaç- hedef protein analizi için STITCH (38) veri tabanı kullanılmıştır.

Dinaciclib'in 0.7 veya daha yüksek etkileşim puanına sahip olduğu beş protein (CDK1, CDK2, CDK5, CDK9, TP53) ile ilişkisi vardır (Şekil 17). Yüksek ekspresyona sahip CDK1 proteini, akciğer kanseri hasta kohortunda yer almaktadır. *Dinaciclib*'in CDK1 proteini üzerindeki inhibitör etkisi, akciğer kanseri üzerinde etkili olabilecek bir tedaviye neden olabilir. Ayrıca *dinaciclib*'in CDK2 ve CDK9 proteinlerini de inhibe ettiği görülmektedir, ancak mevcut İEPA içinde bu proteinler yer almamaktadır.



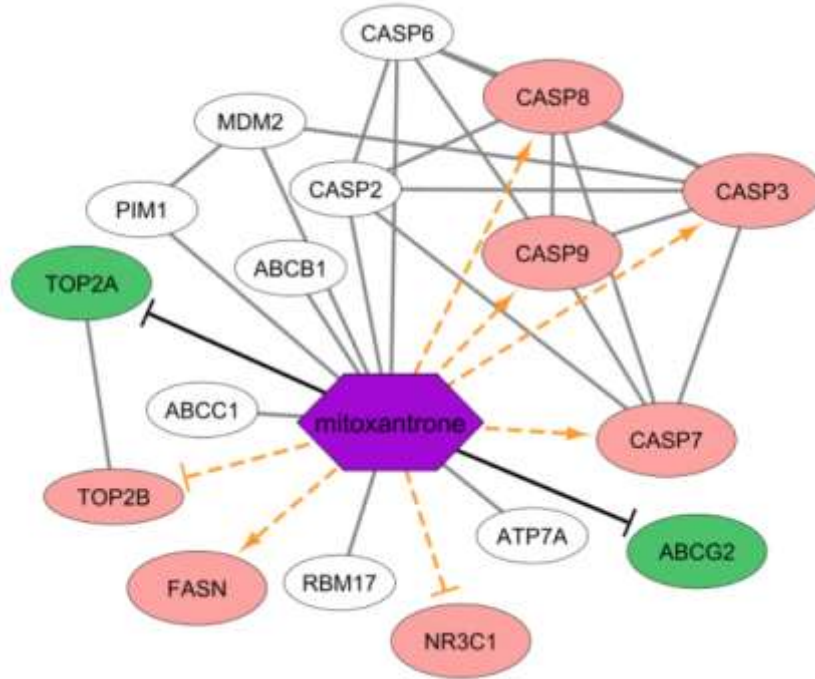
Şekil 17. Dinaciclib için ilaç-hedef protein etkileşim ağı

Tanespimycin, ilaç-hedef protein etkileşim ağında 13 protein komşusuna sahiptir ancak akciğer kanseri hasta kohortunda yüksek ekspresyon değerine sahip yalnızca NQ01 proteini mevcuttur (Şekil 18). Ayrıca *tanespimycin*'in ALK, CASP3 ve HSP90AA1 proteinlerini inhibe ettiği açık turuncu renk ile şekilde gösterilmiştir ancak mevcut İEPA içinde bu proteinler yer almamaktadır.



Şekil 18. Tanespimycin için ilaç-hedef protein etkileşim ağı

Mitoxantrone, ilaç-hedef protein etkileşim ağına 17 protein ile ilişkiye sahiptir ancak sadece TOP2A ve ABCG2 proteinleri akciğer kanseri hasta kohortunda mevcuttur (Şekil 19). *Mitoxantrone*'ün TOP2A proteinini üzerindeki inhibitör etkileri, düşük bir gen ekspresyonuna neden olmaktadır ve bu da akciğer kanseri için bir tedavi seçeneği olabilir. Ayrıca *mitoxantrone*'ün CASP3, CASP7, CASP8 ve CASP9 proteinlerini aktive ettiği, FASN, NR3C1 ve TOP2B proteinlerini inhibe ettiği açık turuncu renk ile şekilde gösterilmiştir ancak mevcut İEPA içinde bu proteinler yer almamaktadır.



Şekil 19. Mitoxantrone için ilaç-hedef protein etkileşim ağı

4.2. Meme Kanseri

IC_{50} değeri bilinen meme kanseri MCF7 hücre hattına uygulanan 345 ilaç elde edilmiştir. IC_{50} değerlerine göre filtrelenen her ilaç için altı doz ($0.04 \mu m$, $0.12 \mu m$, $0.37 \mu m$, $1.11 \mu m$, $3.33 \mu m$ ve $10.0 \mu m$) göz önüne alınmıştır. Her bir ilaca özgü oluşturulan ağlar ile meme kanserine özgü hastalık ağı kullanılarak Modül Benzerlik Puanları ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanları hesaplanmıştır. Puanlar en kısa yol uzaklığı, ağırlıklandırılmış jaccard, öklid, manhattan ve canberra uzaklıkları için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Tablo 6’da verilen sonuçlar en kısa yol uzaklığı kullanılarak hesaplanan Modül Benzerlik Puanlarını ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanlarını göstermektedir. 0.5’ten büyük eşik değerine sahip toplam 38 adet aday ilaç tahmin edildiği ve bu ilaçlardan ikisinin iki farklı dozunun (*dinaciclib* (0.04, 0.37) ve *alvocidib* (0.04, 0.12)) bu listede olduğu görülmektedir. En kısa yol uzaklığı ile elde edilen aday ilaçlar içinde 2 adet FDA onaylı ilaç (*doxorubicin* ve *epirubicin*) yer almaktadır (Tabloda mavi ile işaretlenmişlerdir). Sonuç olarak en kısa yol uzaklığı kullanılarak meme kanseri için 34 farklı aday ilaç tahmin edilmiştir. 0.5’ten büyük eşik değerine sahip olmayan 307 ilaca ait

hesaplanan Modül Benzerlik Puanları ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanları Ek 8’de yer almaktadır.

Tablo 6. Meme kanseri için en kısa yol uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
1	Alvocidib (0.12)	1.7811	1.0000
2	BMS-387032 (1.11)	1.7258	0.9678
3	AT-7519 (10.0)	1.7198	0.9643
4	BMS-345541 (10.0)	1.7001	0.9528
5	QL-XI-92 (10.0)	1.6924	0.9483
6	JW-7-24-1 (10.0)	1.6667	0.9333
7	AZD-5438 (10.0)	1.6504	0.9237
8	Mitoxantrone (10.0)	1.6470	0.9218
9	Ponatinib (10.0)	1.5362	0.8572
10	MK-1775 (10.0)	1.4514	0.8077
11	PF-562271 (10.0)	1.3869	0.7700
12	Doxorubicin (1.11)	1.3847	0.7687
13	ZM-447439 (10.0)	1.3710	0.7607
14	Triptolide (0.04)	1.3455	0.7459
15	Dinaciclib (0.37)	1.3454	0.7458
16	PHA-793887 (10.0)	1.3347	0.7396
17	Mocetinostat (3.33)	1.3120	0.7263
18	Calcitriol (10.0)	1.3077	0.7238
19	Epirubicin (1.11)	1.2400	0.6843
20	Alvocidib (0.04)	1.2333	0.6804
21	Lestaurtinib (3.33)	1.2061	0.6646
22	Entinostat (10.0)	1.1823	0.6506
23	Dinaciclib (0.04)	1.1662	0.6413
24	Linifanib (10.0)	1.1637	0.6398
25	QL-XII-47 (10.0)	1.1454	0.6291
26	Rucaparib (10.0)	1.1451	0.6290
27	Defactinib (10.0)	1.1336	0.6222
28	LCL-161 (10.0)	1.0777	0.5896
29	AST-1306 (10.0)	1.0439	0.5699
30	Camptothecin (0.12)	1.0172	0.5543
31	Belinostat (0.12)	0.9891	0.5379
32	Sunitinib (10.0)	0.9820	0.5338
33	Amsacrine (10.0)	0.9814	0.5334
34	Inosine (10.0)	0.9515	0.5160
35	Mepacrine (3.33)	0.9461	0.5129
36	GSK-1059615 (10.0)	0.9283	0.5024
37	Lasalocid (3.33)	0.9233	0.4995
38	Vandetanib (10.0)	0.9200	0.4976

Tablo 7’de verilen sonuçlar ağırlıklandırılmış jaccard uzaklığı kullanılarak hesaplanan Modül Benzerlik Puanlarını ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanlarını göstermektedir. 0.5’ten büyük eşik değerine sahip toplam 31 adet aday ilaç tahmin edildiği ve bu ilaçlardan ikisinin iki farklı dozunun (*dinaciclib* (0.04, 0.37) ve *alvocidib* (0.04, 0.12)) bu listede olduğu görülmektedir. Ağırlıklandırılmış jaccard uzaklığı ile elde edilen aday ilaçlar içinde 2 adet FDA onaylı ilaç (*doxorubicin* ve *epirubicin*) yer almaktadır (Tabloda mavi ile işaretlenmişlerdir). Sonuç olarak ağırlıklandırılmış jaccard uzaklığı kullanılarak meme kanseri için 27 farklı aday ilaç tahmin edilmiştir. 0.5’ten büyük eşik değerine sahip olmayan 314 ilaca ait hesaplanan Modül Benzerlik Puanları ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanları Ek 9’da yer almaktadır.

Tablo 7. Meme kanseri için ağırlıklandırılmış jaccard uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
1	Alvocidib (0.12)	0.9090	1.0000
2	AT-7519 (10.0)	0.9077	0.9985
3	BMS-387032 (1.11)	0.8871	0.9754
4	BMS-345541 (10.0)	0.8622	0.9475
5	Mitoxantrone (10.0)	0.8571	0.9417
6	AZD-5438 (10.0)	0.8423	0.9252
7	QL-XI-92 (10.0)	0.7698	0.8438
8	JW-7-24-1 (10.0)	0.7555	0.8278
9	Calcitriol (10.0)	0.7100	0.7768
10	Triptolide (0.04)	0.7082	0.7748
11	Ponatinib (10.0)	0.7052	0.7714
12	Dinaciclib (0.37)	0.6835	0.7470
13	PF-562271 (10.0)	0.6616	0.7225
14	Doxorubicin (1.11)	0.6588	0.7194
15	PHA-793887 (10.0)	0.6452	0.7041
16	Epirubicin (1.11)	0.6175	0.6730
17	ZM-447439 (10.0)	0.6107	0.6654
18	MK-1775 (10.0)	0.6104	0.6650
19	Mocetinostat (3.33)	0.6100	0.6646
20	Dinaciclib (0.04)	0.5786	0.6294
21	Defactinib (10.0)	0.5753	0.6257
22	Lestaurtinib (3.33)	0.5603	0.6089
23	Linifanib (10.0)	0.5417	0.5881
24	Entinostat (10.0)	0.5347	0.5801
25	Alvocidib (0.04)	0.5210	0.5648
26	Camptothecin (0.12)	0.5052	0.5470
27	Rucaparib (10.0)	0.5029	0.5445
28	Amsacrine (10.0)	0.4980	0.5390
29	QL-XII-47 (10.0)	0.4969	0.5377
30	Romidepsin (0.04)	0.4799	0.5187
31	AST-1306 (10.0)	0.4605	0.4969

Tablo 8’de verilen sonuçlar öklid uzaklığı kullanılarak hesaplanan Modül Benzerlik Puanlarını ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanlarını göstermektedir. 0.5’ten büyük eşik değerine sahip toplam 29 adet aday ilaç tahmin edildiği ve bu ilaçlardan ikisinin iki farklı dozunun (*dinaciclib* (0.04, 0.37) ve *alvocidib* (0.04, 0.12)) bu listede olduğu görülmektedir. Öklid uzaklığı ile elde edilen aday ilaçlar içinde 2 adet FDA onaylı ilaç (*doxorubicin* ve *epirubicin*) yer almaktadır (Tabloda mavi ile işaretlenmişlerdir). Sonuç olarak öklid uzaklığı kullanılarak meme kanseri için 25 farklı aday ilaç tahmin edilmiştir. 0.5’ten büyük eşik değerine sahip olmayan 316 ilaca ait hesaplanan Modül Benzerlik Puanları ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanları Ek 10’da yer almaktadır.

Tablo 8. Meme kanseri için öklid uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar

5	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
1	Alvocidib (0.12)	5.4278	1.0000
2	BMS-387032 (1.11)	5.2692	0.9705
3	AT-7519 (10.0)	5.2143	0.9603
4	BMS-345541 (10.0)	5.1336	0.9453
5	QL-XI-92 (10.0)	4.9740	0.9157
6	Mitoxantrone (10.0)	4.8990	0.9017
7	AZD-5438 (10.0)	4.8320	0.8893
8	JW-7-24-1 (10.0)	4.6365	0.8530
9	Ponatinib (10.0)	4.1146	0.7560
10	Doxorubicin (1.11)	3.9608	0.7274
11	Triptolide (0.04)	3.8970	0.7155
12	Mocetinostat (3.33)	3.7993	0.6974
13	Calcitriol (10.0)	3.7430	0.6869
14	Dinaciclib (0.37)	3.7108	0.6809
15	PF-562271 (10.0)	3.7005	0.6790
16	MK-1775 (10.0)	3.6235	0.6647
17	PHA-793887 (10.0)	3.6065	0.6616
18	ZM-447439 (10.0)	3.5972	0.6598
19	Epirubicin (1.11)	3.4559	0.6336
20	Defactinib (10.0)	3.4415	0.6309
21	Linifanib (10.0)	3.4214	0.6272
22	Lestaurtinib (3.33)	3.3865	0.6207
23	Rucaparib (10.0)	3.2989	0.6044
24	Entinostat (10.0)	3.1426	0.5754
25	Alvocidib (0.04)	3.1277	0.5726
26	Dinaciclib (0.04)	3.0838	0.5644
27	QL-XII-47 (10.0)	3.0196	0.5525
28	Camptothecin (0.12)	2.9383	0.5374
29	Romidepsin (0.04)	2.7877	0.5094

Tablo 9’da verilen sonuçlar manhattan uzaklığı kullanılarak hesaplanan Modül Benzerlik Puanlarını ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanlarını göstermektedir. 0.5’ten büyük eşik değerine sahip toplam 27 adet aday ilaç tahmin edildiği ve bu ilaçlardan bir tanesinin iki farklı dozunun (*alvocidib* (0.04, 0.12)) bu listede olduğu görülmektedir. Manhattan uzaklığı ile elde edilen aday ilaçlar içinde 2 adet FDA onaylı ilaç (*doxorubicin* ve *epirubicin*) yer almaktadır (Tabloda mavi ile işaretlenmişlerdir). Sonuç olarak manhattan uzaklığı kullanılarak meme kanseri için 24 farklı aday ilaç tahmin edilmiştir. 0.5’ten büyük eşik değerine sahip olmayan 318 ilaca ait hesaplanan Modül Benzerlik Puanları ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanları Ek 11’de yer almaktadır.

Tablo 9. Meme kanseri için manhattan uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar

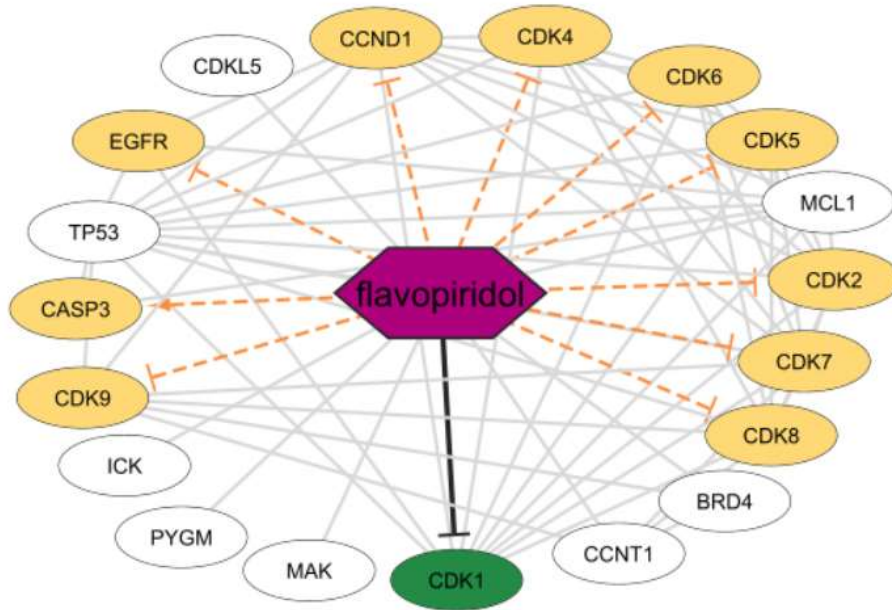
Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
1	Alvocidib (0.12)	20.0445	1.0000
2	BMS-387032 (1.11)	19.9319	0.9943
3	AT-7519 (10.0)	19.8907	0.9923
4	BMS-345541 (10.0)	17.9735	0.8960
5	JW-7-24-1 (10.0)	17.7472	0.8846
6	Mitoxantrone (10.0)	17.1344	0.8539
7	AZD-5438 (10.0)	16.9451	0.8444
8	QL-XI-92 (10.0)	16.0035	0.7971
9	Ponatinib (10.0)	15.1305	0.7533
10	Calcitriol (10.0)	14.7865	0.7360
11	Doxorubicin (1.11)	13.6985	0.6813
12	Triptolide (0.04)	13.4050	0.6666
13	MK-1775 (10.0)	13.3194	0.6623
14	Lestaurtinib (3.33)	12.8546	0.6390
15	Defactinib (10.0)	12.8266	0.6376
16	Epirubicin (1.11)	12.4179	0.6170
17	Linifanib (10.0)	12.0294	0.5975
18	Mocetinostat (3.33)	11.8747	0.5898
19	PF-562271 (10.0)	11.6683	0.5794
20	Rucaparib (10.0)	11.5188	0.5719
21	Camptothecin (0.12)	11.4785	0.5699
22	Alvocidib (0.04)	11.0228	0.5470
23	PHA-793887 (10.0)	10.9258	0.5421
24	QL-XII-47 (10.0)	10.8943	0.5405
25	Dinaciclib (0.37)	10.6408	0.5278
26	zm-447439 (10.0)	10.5202	0.5217
27	Romidepsin (0.04)	10.1222	0.5018

Tablo 10’da verilen sonuçlar canberra uzaklığı kullanılarak hesaplanan Modül Benzerlik Puanlarını ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanlarını göstermektedir. 0.5’ten büyük eşik değerine sahip toplam 31 adet aday ilaç tahmin edildiği ve bu ilaçlardan ikisinin iki farklı dozunun (*dinaciclib* (0.04, 0.37) ve *alvocidib* (0.04, 0.12)) bu listede olduğu görülmektedir. Canberra uzaklığı ile elde edilen aday ilaçlar içinde 2 adet FDA onaylı ilaç (*doxorubicin* ve *epirubicin*) yer almaktadır (Tabloda mavi ile işaretlenmişlerdir). Sonuç olarak canberra uzaklığı kullanılarak meme kanseri için 27 farklı aday ilaç tahmin edilmiştir. 0.5’ten büyük eşik değerine sahip olmayan 314 ilaca ait hesaplanan Modül Benzerlik Puanları ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanları Ek 12’de yer almaktadır.

Tablo 10. Meme kanseri için canberra uzaklığı kullanılarak elde edilen sonuçlar

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
1	Alvocidib (0.12)	0.9090	1.0000
2	AT-7519 (10.0)	0.9077	0.9985
3	BMS-387032 (1.11)	0.8871	0.9754
4	BMS-345541 (10.0)	0.8622	0.9475
5	Mitoxantrone (10.0)	0.8571	0.9417
6	AZD-5438 (10.0)	0.8423	0.9252
7	QL-XI-92 (10.0)	0.7698	0.8438
8	JW-7-24-1 (10.0)	0.7555	0.8278
9	Calcitriol (10.0)	0.7100	0.7768
10	Triptolide (0.04)	0.7082	0.7748
11	Ponatinib (10.0)	0.7052	0.7714
12	Dinaciclib (0.37)	0.6835	0.7470
13	PF-562271 (10.0)	0.6616	0.7225
14	Doxorubicin (1.11)	0.6589	0.7194
15	PHA-793887 (10.0)	0.6452	0.7041
16	Epirubicin (1.11)	0.6175	0.6730
17	zm-447439 (10.0)	0.6107	0.6654
18	MK-1775 (10.0)	0.6104	0.6650
19	Mocetinostat (3.33)	0.6100	0.6646
20	Dinaciclib (0.04)	0.5786	0.6294
21	Defactinib (10.0)	0.5753	0.6257
22	Lestaurtinib (3.33)	0.5603	0.6089
23	Linifanib (10.0)	0.5417	0.5881
24	Entinostat (10.0)	0.5347	0.5801
25	Alvocidib (0.04)	0.5210	0.5648
26	Camptothecin (0.12)	0.5052	0.5470
27	Rucaparib (10.0)	0.5029	0.5445
28	Amsacrine (10.0)	0.4980	0.5390
29	QL-XII-47 (10.0)	0.4969	0.5378
30	Romidepsin (0.04)	0.4799	0.5187
31	AST-1306 (10.0)	0.4605	0.4969

Meme kanseri için yapılan analizlerde *alvocidib* (*flavopiridol*)'in FDA onaylı olmayan ilaçlar arasında en yüksek Modül Benzerlik Puanına ve Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanına sahip olduğu görülmektedir. İlaç - hedef protein analizi için STITCH (38) veri tabanını kullanılarak etkileşim içinde olduğu diğer genlere bakılmıştır. İlişkili hedef proteinleri, etkileşim güven değeri 0.7 veya daha yüksek olarak ayarlanarak filtrelenmiştir. *Alvocidib*'in doğrudan etkileşim gösterdiği CDK1 proteinini, bizim oluşturduğumuz meme kanserine sebep olan genler ağında (HGA) bulunduğu görülmüştür (Şekil 20). *Alvocidib*, meme kanseri hasta kohortunda yüksek ekspresyonu olan CDK1 proteinini inhibe etmektedir. Şekil 20'deki gri çizgiler protein-protein veya protein-ilaç etkileşimlerini, açık turuncu çizgiler İEPA ağında yer almayan ancak *alvocidib* tarafından inhibe ya da aktive edilen proteinleri göstermektedir. CDK1'in meme kanseri kohortunda yüksek gen ekspresyonuna sahip olması sebebiyle, CDK1'in flavopiridol tarafından inhibe edilmesi bu proteinin düşük ekspresyonunu indükleyebilir ve meme kanseri için bir tedavi olarak çalışabilir.



Şekil 20. Alvocidib (flavopiridol) için ilaç- hedef protein etkileşim ağı

4.3. Diğer İYK Yöntemleriyle Karşılaştırma

Geliştirilen İYK yöntemi yine ağ tabanlı literatürdeki iki farklı İYK yöntemiyle karşılaştırılmıştır. Bu yöntemlerden ilki Modül Ağ Tabanlı İlaç Yeniden Konumlandırma (MNBDR) ve ikincisi PharmOmics'dir.

MNBDR, bir PPE ağındaki yoğun modülleri tanımlar ve önemli modüller aralarındaki çapraz bağlantı sayısına göre seçilir (107). Bu yöntem, PageRank algoritmasını, bir hastalığın önemli modüllerini seçmek için kullanır. İlaçla tedavi edilen gen ekspresyon örnekleri önemli modüller içinde birleştirilir ve ilaç-hastalık çifti için İYK skoru hesaplanır. Bu yöntemde orijinal FLN ve ilaç - tedavi örnekleri kullanılmıştır. Yeniden konumlandırılan ilaçların seçim kriterleri olarak MNBDR'nin İYK skoru 0-1 arasında ölçeklendirilmiş ve eşik değeri yine 0.5 olarak belirlenmiştir.

MNBDR'nin akciğer kanseri için yeniden konumlandırma sonuçları Tablo 11'de verilmiştir. NMBP değeri 0.5'ten büyük olan İYK listesi verilmiş ve tez çalışmasında geliştirilen yöntem ile MNBDR yönteminde ortak tahmin edilen ilaçlar mavi ile işaretlenmiştir. Karşılaştırma sonucunda iki yöntemin de az sayıda aday ilaç tahmin ettiği görülmüştür. Tez çalışmasında geliştirilen yöntem 11, MNBDR ise 8 adet benzersiz ilaç tahmin etmiştir. İki yöntemle de tahmin edilen ortak 7 ilaç (*dinaciclib*, *mocetinostat*, *BMS-345541*, *mitoxantrone*, *NVP-BEZ235*, *celastrol*, *crizotinib*) bulunmuştur. Bulunan ilaçlardan 1 tanesi (*crizotinib*) akciğer kanseri tedavisi için FDA onaylıdır.

Tablo 11. MNBDR yönteminin akciğer kanseri sonuçları

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
1	Dinaciclib (0.04)	52.5394	1.000
2	Entinostat (10.0)	43.2551	0.8052
3	Mocetinostat (10.0)	42.6752	0.7931
4	BMS-345541 (10.0)	41.1246	0.7605
5	Mitoxantrone (0.37)	40.7996	0.7537
6	NVP-BEZ235 (0.04)	35.6275	0.6452
7	NVP-BEZ235 (3.33)	34.8812	0.6269
8	Mitoxantrone (0.12)	32.3298	0.5761
9	Celastrol (3.33)	30.7033	0.5419
10	Crizotinib (10.0)	30.3619	0.5348

MNBDR'ın meme kanseri için yeniden konumlandırma sonuçları ise Tablo 12'de verilmiştir. NMBP değeri 0.5'ten büyük olan İYK listesi verilmiş ve tez çalışmasında geliştirilen yöntem ile MNBDR yönteminde ortak tahmin edilen ilaçlar mavi ile işaretlenmiştir. Tez çalışmasında geliştirilen yöntem 34, MNBDR 17 adet benzersiz ilaç tahmin etmiştir. İki yöntemle de tahmin edilen ortak 4 ilaç (*doxorubicin*, *triptolide*, *epirubicin*, *lestaurtinib*) bulunmuştur ve bu ilaçların dozları iki yöntemde de aynıdır. Bulunan ilaçlardan 2 tanesi (*doxorubicin* ve *epirubicin*) meme kanseri tedavisi için FDA onaylıdır. Tez çalışmasında geliştirilen yöntem MNBDR'a göre iki kat fazla sayıda ilaç önermektedir.

Tablo 12. MNBDR yönteminin meme kanseri sonuçları

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
1	Romidepsin (0.04)	82.3262	1.000
2	MG-132 (20.0)	80.6814	0.9787
3	Doxorubicin (1.11)	74.5487	0.8994
4	Daunorubicin (0.37)	73.1566	0.8814
5	Bortezomib (10.0)	64.9710	0.7756
6	Bortezomib (0.04)	63.5306	0.7569
7	Pevonedistat (3.33)	56.7438	0.6692
8	Triptolide (0.04)	54.4730	0.6398
9	Epirubicin (3.33)	52.5007	0.6143
10	Camptothecin (0.37)	51.2968	0.5987
11	Pevonedistat (1.11)	49.2694	0.5725
12	Withaferin-a (1.11)	47.9472	0.5554
13	Voxtalisis (10.0)	46.9315	0.5423
14	SN-38 (0.37)	45.9738	0.5299
15	Bardoxolone-methyl (0.37)	45.7539	0.5270
16	Digoxin (0.37)	45.5525	0.5244
17	Epirubicin (1.11)	45.4443	0.5230
18	Lestaurtinib (3.33)	44.0255	0.5047

Geliştirilen yöntemin karşılaştırıldığı bir diğer yöntem ise PharmOmics'dir. PharmOmics, ilaç yeniden konumlandırılması ve toksisite tahmini için bir web platformu sağlar (108). Bu yaklaşım, bir ilaç ile kendi platformlarındaki bir gen imzası (gene signature) arasındaki benzerliği hesaplar. Bir Bayes gen düzenleyici ağında, ilaç ve hastalık imzaları (signature) arasındaki mesafe, imzalar boyunca her bir çiftin ortalama en

kısa yol uzunluklarıdır. Bu yöntem aday ilaçları, ilaçlar ve verilen hastalık genleri arasındaki mesafeye dayanarak sıralar. PharmOmics ile karşılaştırma yapılırken insan için önceden hesaplanmış ilaç imzaları kullanılmıştır. İYK yaklaşımının düzenleyici ağı olarak kendi orijinal FBA'mız kullanılmıştır. Girdi genleri olarak orijinal akciğer ve meme kanseri genleri kullanılmıştır. PharmOmics sonuçları, 0-1 arasında normalleştirilmiş skora göre sıralanır, dolayısıyla burada herhangi bir düzenleme yapılmamıştır. Yeniden konumlandırılan ilaçların seçim kriteri olarak bu normalleştirilmiş puanların eşik değeri 0.5 olarak belirlenmiştir.

PharmOmics'in akciğer kanseri için ilaç yeniden konumlandırma sonuçları Tablo 13'te, meme kanseri için sonuçları ise Tablo 14'te verilmiştir. z-skorları 0.5'ten büyük olan İYK listesi verilmiş ve tez çalışmasında geliştirilen yöntem ile PharmOmics yönteminde ortak tahmin edilen ilaçlar mavi ile işaretlenmiştir. Farklı ilaç imzalarına sahip olmaları sebebiyle, geliştirilen yöntem ve PharmOmics sonuçlarının oldukça farklı tahminler yaptığı görülmüştür. PharmOmics sonuçları doku tiplerine göre sınıflandırılır. Akciğer kanseri için solunum sistemi ve meme kanseri için meme dokusuna odaklanılmıştır. İki yöntem, akciğer kanseri / dokusu için 7 ilacı ve meme kanseri / dokusu için 23 ilacı paylaşmaktadır. Her iki yöntemle yeniden konumlandırılan ortak ilaçlar akciğer kanseri için sadece *crizotinib*, meme kanseri için ise *calcitriol*'dur. Temel etkileşim ağı olarak orijinal FBA'yı kullanmamıza rağmen, ilaç kohortlarındaki imza benzerliklerinin ve varyasyonlarının farklı hesaplamaları, geliştirdiğimiz yöntem ile PharmOmics arasında oldukça farklı yeniden konumlandırma sonuçlarına yol açmıştır.

Tablo 13. PharmOmics yönteminin akciğer kanseri sonuçları

Sıra	İlaç Adı	z-skoru	z-skor sıralama
1	Crizotinib	-3.646	0.991
2	Dasatinib	-2.619	0.968
3	Arsenic trioxide	-2.484	0.964
4	Tyrosine kinase inhibitor	-2.375	0.960
5	Azacitidine	-2.074	0.944
6	Immunosuppressant	-2.070	0.943
7	Calcineurin inhibitor	-2.058	0.942
8	Cyclosporine	-2.010	0.941
9	Angiogenesis inhibitor	-1.812	0.917
10	Protein biosynthesis inhibitor	-1.735	0.911
11	Azithromycin	-1.706	0.904
12	Antibacterial	-1.704	0.903
13	Bevacizumab	-1.640	0.897
14	Anti-VEGF antibody	-1.545	0.885
15	Ethanol	-1.448	0.874
16	Sorafenib	-1.445	0.873
17	Disinfectant	-1.442	0.872
18	Hypoglycemic	-1.334	0.859
19	AMP kinase activator	-1.329	0.856
20	Metformin	-1.305	0.852
21	Estrogen receptor agonistorantagonist	-1.140	0.830
22	Tamoxifen	-1.121	0.824
23	Indacaterol	-1.018	0.810
24	beta2-Adrenergic receptor agonist	-0.958	0.800
25	Cediranib	-0.945	0.797
26	Pioglitazone	-0.901	0.787
27	Bronchodilator	-0.869	0.779
28	Rosiglitazone	-0.668	0.754
29	Antimetabolite	-0.372	0.693
30	Decitabine	-0.334	0.685
31	Antineoplastic	-0.151	0.642
32	Glucocorticoid receptor agonist	0.177	0.583
33	Anti-inflammatory	0.241	0.567
34	Imatinib	0.405	0.528
35	Mometasone	0.526	0.497

Tablo 14. PharmOmics yönteminin meme kanseri sonuçları

Sıra	İlaç Adı	z-skoru	z-skor sıralama
1	Fulvestrant	-4.055	0.995
2	Sorafenib	-2.970	0.966
3	Bevacizumab	-2.555	0.951
4	Antibacterial	-2.527	0.949
5	Anti-VEGF antibody	-2.506	0.947
6	Protein biosynthesis inhibitor	-2.495	0.945
7	Angiogenesis inhibitor	-2.473	0.942
8	Doxycycline	-2.469	0.941
9	Calcitriol	-2.384	0.933
10	Vitamin D receptor agonist	-2.320	0.929
11	Antimitotic	-2.111	0.915
12	Ixabepilone	-2.013	0.905
13	Anastrozole	-1.895	0.893
14	Tyrosine kinase inhibitor	-1.725	0.881
15	Osteoporosis agent	-1.673	0.878
16	Lapatinib	-1.622	0.870
17	Valproic	-1.517	0.852
18	Selective estrogen receptor modulator	-1.387	0.833
19	Raloxifene	-1.331	0.828
20	Medroxyprogesterone	-1.318	0.822
21	Estrogen biosynthesis inhibitor	-1.288	0.812
22	Contraceptive	-1.252	0.805
23	Receptor tyrosine kinase inhibitor	-1.133	0.782
24	Antibiotic	-1.054	0.768
25	Erlotinib	-0.901	0.743
26	Estrogen receptor agonistorantagonist	-0.889	0.741
27	Antipyretic	-0.812	0.721
28	COX inhibitor	-0.797	0.719
29	Analgesic	-0.794	0.719
30	Diclofenac	-0.779	0.715
31	Cimicifuga	-0.759	0.715
32	Carboplatin	-0.647	0.698
33	Glycine	-0.598	0.682
34	Progesterone	-0.485	0.657
35	Sirolimus	-0.187	0.593
36	Androgen receptor agonist	-0.120	0.584
37	Testosterone	-0.095	0.576
38	Replenisher	-0.094	0.575
39	Cell growth inhibitor	-0.025	0.548
40	Antineoplastic	0.007	0.545
41	Immunomodulator	0.012	0.543
42	Anti-IL-6 antibody	0.014	0.542
43	Siltuximab	0.055	0.526
44	Letrozole	0.076	0.523
45	Progesterone receptor agonist	0.089	0.520
46	Cisplatin	0.173	0.500

Oluşan farklı İYK sonuçları değerlendirildiğinde, MNBDR ve PharmOmics yöntemleri, her bir genin mRNA ifadesi (kat değişimi) ölçümünü ağ tabanlı bir İYK algoritmasına entegre etmemektedir. Bu yeni entegrasyon sayesinde ile önerdiğimiz İYK yöntemi, transkriptom seviyesinde gözlemlenen biyokimyasal reaksiyonların daha iyi bir modellemesini sağlamıştır. Dolayısıyla literatürdeki rakip yöntemlere göre, önerilen yeni tedavi adaylarının, kanser tedavisinde daha etkin çalışabileceği düşünölmektedir.



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Akciğer ve meme kanserleri dünyada en sık görülen ve kansere bağlı ölümlerin sırasıyla %19.4'ünden ve %15'inden sorumlu olan kanser türleridir. Diğer kanser türlerinde olduğu gibi bu iki kanser türü içinde ilaç geliştirme süreci oldukça uzun, maliyetli ve riskli bir yatırımdır. Teknolojinin hızlı gelişimi, yazılım araçlarının geliştirilmesi, gen dizilimi çalışmaları, hastalıklara ait protein veritabanlarının ulaşılabilir olması gibi birçok faktörün bir araya gelmesiyle birlikte ilaç yeniden konumlandırma yöntemleri ortaya çıkmış ve her geçen gün iyileşmeye ve gelişmeye devam etmektedir.

İlaç yeniden konumlandırma yöntemleri, yeni bir ilacın geliştirilmesinden daha kısa süreli, daha az maliyetli ve risk içermeyen yatırımlar olarak kabul görmektedir. İYK yöntemleri en basit tanımıyla FDA onayı almış ve tedavi amaçlı kullanılan ilaçların yeni kullanım alanlarının geliştirilmesidir.

Bu bölümde akciğer ve meme kanserleri için daha önce uygulanan hesaplamalı ilaç yeniden konumlandırma çalışmalarının sonuçlarımız ile karşılaştırılması, en yüksek skora sahip bileşiklerin klinik araştırmaları ve en yüksek skora sahip tahmin edilen ilaçların FDA onaylı ilaçlarla nasıl bir ağ oluşturdukları sunulmaktadır.

5.1. Akciğer Kanseri

Bu tez kapsamında geliştirilen İYK yöntemi ile akciğer kanseri tedavisi için tahmin edilen *mitoxantrone* asıl olarak akut miyeloid lösemi tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak akciğer kanseri için bir ex-vivo antitümör aktivitesinin olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri (immune-checkpoint inhibitors) ve üreme / çoğalma genleri girdi verileri olarak kullanılmış ve farklı veri kaynaklarından etkileşimli ortaklarını entegre eden bir bağışıklık-omik ağı (immune-omics network) oluşturulmuştur. Son olarak, akciğer kanseri tedavisi için yeniden konumlandırılarak amaca uygun olan *mitoxantrone*'u da içeren dört bileşik (*mitoxantrone*, *anisomycin*, *disulfiram* ve *doxorubicin*) bildirilmiştir (109). Son çalışmalara dayanarak yeniden konumlandırılan adaylardan biri olan *mitoxantrone*, akciğer kanseri tedavisi için daha fazla araştırılmalıdır. *Mitoxantrone*'un hedeflerinden biri de akciğer kanserinde daha yüksek ekspresyon seviyeleri ve zayıf hayatta kalma oranlarını gösteren TOP2A (DNA topoizomera II alfa)'dır (110, 111).

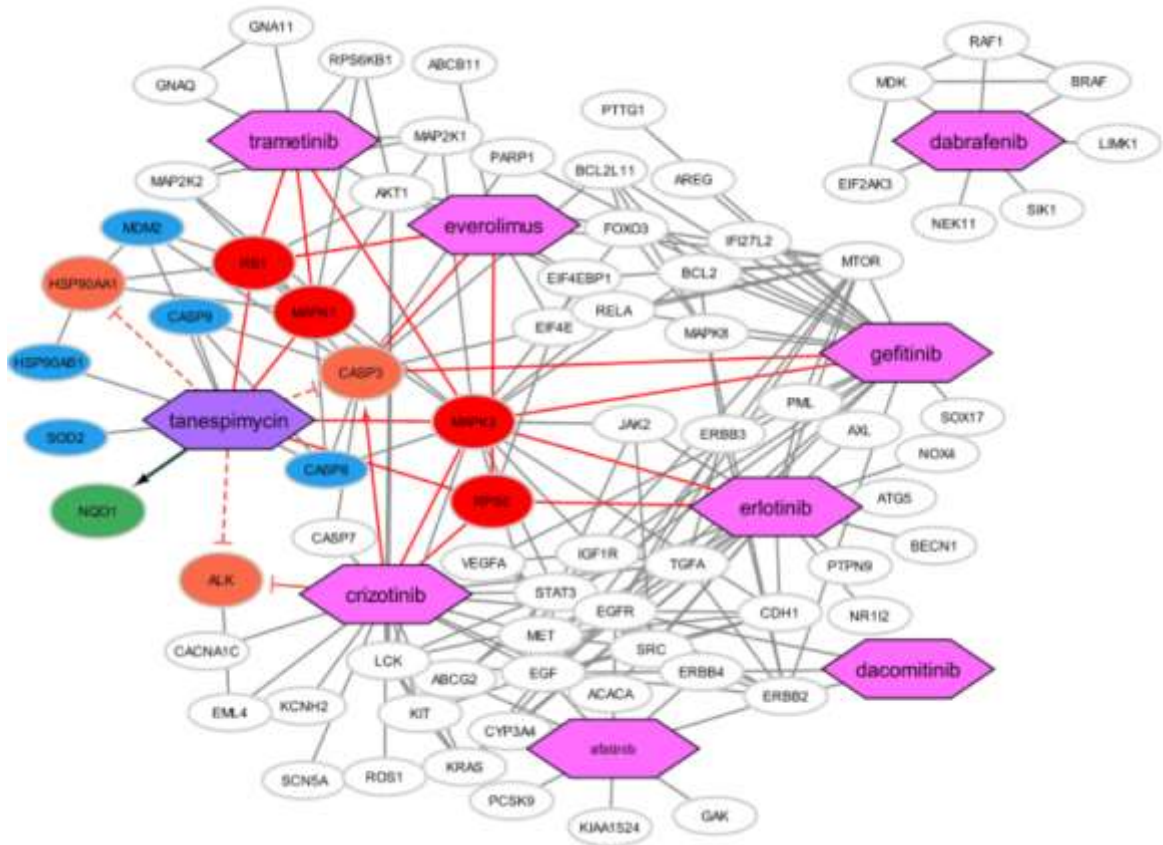
Akciğer kanseri için en yüksek puana sahip olan bileşiklere (Normalize Edilmiş Modül Benzerlik Puanları 0.5'ten büyük olanlar) ait klinik faz çalışmaları araştırılmıştır. Geliştirilen yeniden konumlandırma yaklaşımı ile tahmin edilen nihai 11 aday ilaç bulunmaktadır. 11 adayın 5'i için faz-I, faz-II veya faz-III klinik çalışmalarının olduğu görülmüştür (112). Şimdiye kadar elde edilen klinik deney sonuçlarında akciğer kanseri tedavisinde iki bileşik (*dinaciclib* ve *foretinib*) daha az toksisite ve daha uzun sağkalım süreleri ile umut verici sonuçlar göstermiştir.

Dinaciclib (SCH-727965), sikline bağlı kinaz (CDK)'ların küçük molekülü bir inhibitörüdür. Akciğer kanseri için *dinaciclib* ile ilgili sadece faz-II çalışması mevcuttur. Bu çalışma (NCT00732810) 2008-2011 yılları arasında 67 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma standart dozlarda *erlotinib* (150 mg) ile *dinaciclib* (50 mg)'in kıyaslandığında akciğer kanseri olan hastalarda etkinlik ve güvenliliğini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Hastalar 17 hasta *dinaciclib*, 50 hasta *erlotinib* alacak şekilde rastgele olarak iki gruba ayrılmıştır. *Dinaciclib* için medyan ilerleme süresi 1.49 aydır. *Dinaciclib* 50 mg dozaj için iyi tolere edilmiş, ancak daha önce tedavi edilen akciğer kanseri hastalarında tek ilaç olarak tedavi edici aktiviteye sahip olmadığı görülmüştür. Meme kanseri ve çoklu miyelom dahil diğer endikasyonlar için farklı ajanlarla kombinasyon halinde *dinaciclib*'in değerlendirilmesi devam etmektedir (113).

Bir diğer bileşik olan *foretinib* MET, Ron, AXL, TIE-2, VEGF reseptörleri ve ROS1'i hedefleyen çok hedefli bir kinaz inhibitörüdür. Akciğer kanserli hastalarda *foretinib* için bir adet faz-I çalışması vardır (NCT01068587). Çalışma 2010-2013 yılları arasında 31 hasta ile gerçekleştirilmiştir. 31 hastanın 28'i sonuçlar için uygun bulunmuştur. 28 hastanın 5 tanesi (% 17.8) 10.8 aylık medyan cevaplama süresi ile kısmi bir karşılık bildirmiştir. 13 tanesinin stabil hastalığı vardır ve ortalama süre 4.8 aydır. 10 tanesinin en iyi yanıtı hastalıkta ilerleme olarak bildirilmiştir (114).

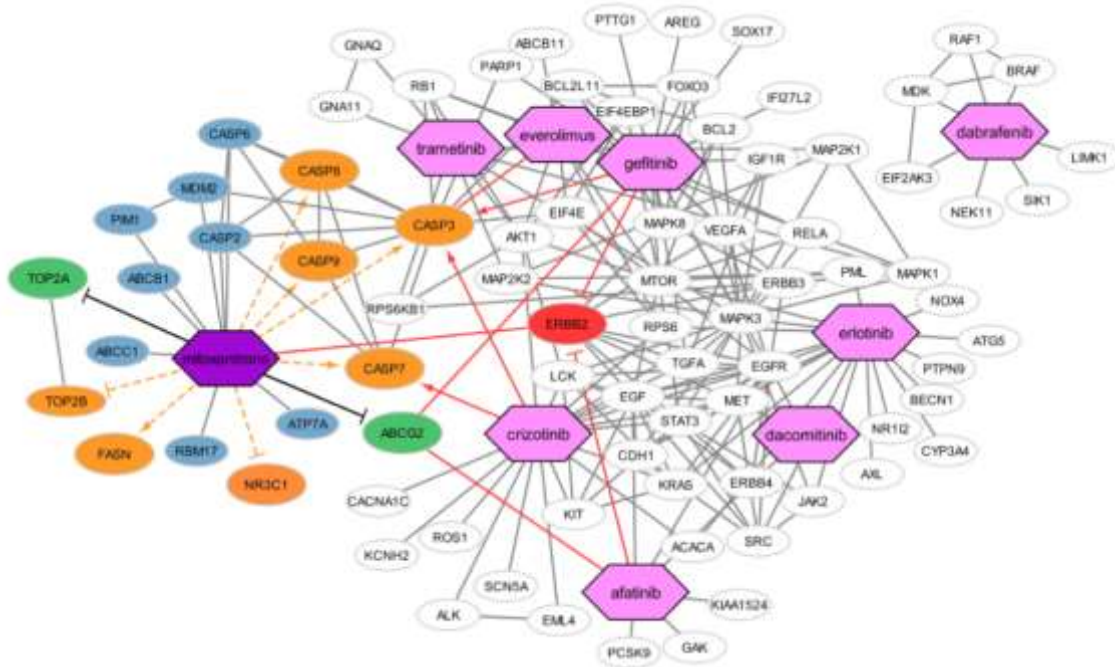
Akciğer kanseri sonuçlarında en yüksek skora sahip olan ve ilaç-hedef protein etkileşim ağı oluşturulabilen üç ilacın (*dinaciclib*, *tanespimycin* ve *mitoxantrone*) FDA onaylı ilaçlarla olan etkileşimlerini göstermek için ortak ağlar oluşturulmuştur.

Dinaciclib için oluşturulan ortak ağ Şekil 21'de verilmiştir. Şekilde de görüldüğü üzere *dinaciclib*'in inhibe ettiği ya da etkileşim içinde olduğu proteinler ile FDA onaylı ilaçların etkileşimde olduğu proteinler arasında bir ortaklık görülmemektedir. Ancak bunun nedeni oluşturduğumuz İEPA'nın tüm proteinleri içermiyor olabilir. Bunun için daha farklı



Şekil 22. Tanespimycin'in FDA onaylı ilaçlarla oluşturduğu ortak protein ağı

Mitoxantrone için oluşturulan ortak ağ Şekil 23'te verilmiştir. Şekilde yeşil renk ile işaretlenen proteinler *mitoxantrone* tarafından inhibe edilen proteinleri, turuncu renk ve kesikli çizgilerle gösterilen proteinler ise yine *mitoxantrone* tarafından inhibe edilen fakat oluşturulan İEPA'da yer almayan proteinleri göstermektedir. Kırmızı renkle işaretlenen proteinler ya da çizgiler farklı FDA onaylı ilaçlar tarafından etkileşim içinde oldukları, inhibe ya da aktive ettikleri proteinleri, mavi renkle işaretlenen proteinler ise *mitoxantrone* ile etkileşimi olan (bağlanma ya da ekspresyon) proteinleri göstermektedir. FDA onaylı ilaçlar pembe renk ile gösterilmiştir.



Şekil 23. Mitoxantrone'un FDA onaylı ilaçlarla oluşturduğu ortak protein ağı

5.2. Meme Kanseri

Bu tez kapsamında geliştirilen İYK yaklaşımı ile meme kanseri tedavisi için tahmin edilen 6 ilaç (*mocetinostat*, *alvocidib*, *BMS-387032*, *AT-7519*, *PF-562271* ve *QL-XII-47*), Khanjani ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada buldukları 24 aday ilacın içinde yer aldığı görülmüştür. Çalışma ağ analizi kullanılarak yapılmış, gen ekspresyon verileri TCGA'den alınmış ve farklı eksprese edilen genler limma yöntemi uygulanarak elde edilmiştir (115).

Başka bir ağ tabanlı yaklaşım ile yapılan çalışmada on farklı meme kanseri alt tipi kullanılmıştır. LINCS veritabanından sadece 0.04 ve 10.0 μm dozlar için seviye-5 ilaç ekspresyon verileri kullanılmıştır. Her on alt tip meme kanseri için 20 aday ilaç belirlenmiştir (116) ve bu ilaçlardan 3 tanesi (*MK-1775*, *PHA-793887*, *mocetinostat*) bu tezde tahmin edilen ilaçlarla aynıdır.

Ağ analizi ile yapılan başka bir çalışmada, hastalara ait gen ekspresyon bilgileri TCGA'den alınmış ve farklı eksprese olan genler limma yöntemiyle elde edilmiştir. Farklı eksprese olan genler, STRING ile analiz edilerek 29 muhtemel ilaç adayını tahmin edilmiştir (117). Tahmin edilen 29 ilaçtan 4'ü (*dinaciclib*, *alvocidib*, *AT-7519*, *AZD-5438*) bu tezde geliştirilen yaklaşım kullanılarak tahmin edilen ilaçlar ile aynıdır.

Yapılan başka bir ağ analizi yöntemi ile tahmin edilen ilaçlarla bu tezde geliştirilen yaklaşımla tahmin edilen ilaçlar arasında ortak olan bir diğer ilaç *sunitinib*'dir. Yapılan çalışmada ilaç ilişkileri için ilaçların işaretleri (drug signatures) ve topolojik yapı bilgileri kullanılmış, daha sonra makine öğrenimi yaklaşımları uygulanarak yeniden konumlandırma yapılmıştır. İlaç işaretleri LINCS veritabanından, gen ifadeleri GEO (Gene Expression Omnibus / Gen İfadesi Antolojisi) veritabanından elde edilmiştir. GraphSAGE ağının bir uyarlaması geliştirildikten sonra, 10 ilaç aday olarak tahmin edilmiştir ve bunlardan bir tanesi de *sunitinib*'dir (118).

Akciğer kanserinde olduğu gibi meme kanserinde de en yüksek puana sahip bileşiklere ve bu bileşiklerle yapılan faz çalışmalarına odaklanılmıştır. Meme kanseri için FDA onaylı ilaçlar çıkarıldıktan sonra 34 benzersiz ilaç aday olarak tahmin edilmiştir. Tahmin edilen 34 aday ilaçtan 18 tanesi için faz-I, faz-II ve faz-III çalışmaları belirlenmiştir (112). Bununla birlikte, şimdiye kadar yapılan klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre sadece 3 bileşik (*entinostat*, *mitoxantrone*, *sunitinib*) meme kanseri tedavisinde daha az toksisite ve daha uzun sağkalım süreleri ile umut verici sonuçlar göstermiştir.

Entinostat (MS275) için tek olarak ya da farklı bileşiklerle kombine edilmiş klinik çalışmalar mevcuttur. *Entinostat* çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılmak için klinik çalışmalardan geçmiş bir benzamid histon deasetilaz inhibitörüdür ve sınıf-I HDCA1'i ve HDAC3'ü inhibe eder. 2001-2003 yılları arasında 31 hasta ile faz-I çalışması yapılmıştır (NCT00020579). Çalışma, hastaların 2 tanesi için *entinostat*'ın her gün alındığı, diğer 29'u için 14 günde bir doz olacak şekilde planlanmıştır. Herhangi bir tam veya kısmi yanıt olmamasına rağmen 27 hastanın % 52'sinde (n=14) 61 ile 309 gün arasında değişen stabil hastalık durumu gözlenmiştir. Çalışma sonuçları, *entinostat*'ın 14 günlük bir programda güvenli bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir (119). Başka bir randomize faz-II çalışması 130 hasta ile yapılmıştır (NCT00676663). Hastalar, ilk grup (n=64, EE) *entinostat* ile birlikte *exemestane*, ikinci grup (n=66, EP) *exemestane* ile birlikte *plasebo* alacak şekilde rastgele iki gruba atanmışlardır. Genel medyan sağ kalım oranları EE için % 28.1 iken EP için % 19.8 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarından biri EE'nin genel olarak iyi tolere edilmiş olması ve ER+ ilerlemiş meme kanseri hastalarında etkin olduğunun gösterilmesidir (120).

Mitoxantrone, tip-II topoizomeraaz inhibitörüdür. Kötü prognozlu metastatik meme kanserli kadınların tedavisinde *docetaxel* ile birlikte veya tek olarak etkinliğini karşılaştırmayı amaçlayan bir faz-III çalışması 1992-1997 yılları arasında 260 hasta ile yapılmıştır (NCT00002544). Hastalar, ilk grup (n=127, FEC) *fluorouracil*, *epiribucin* ve *cyclophosphamide* grubunu alacak şekilde ve ikinci grup (n=133) sadece *mitoxantrone* alacak şekilde rastgele iki gruba atanmışlardır. FEC ve *mitoxantrone* grupları için genel sağkalım medyanları sırasıyla 15.8 ve 14.1 ay olarak bulunmuştur. Çalışma sonuçlarına göre, hastaların kombinasyon kemoterapisine kıyasla tek ajanlı *mitoxantrone* ile daha fazla fayda elde edebilecekleri bildirilmiştir (121). Bir başka randomize faz-II çalışması da 2015-2017 yılları arasında 60 hasta ile yapılan, meme kanseri hastalarında Lipo-MIT (*mitoxantrone hydrochloride liposome injection*)’nin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek olan klinik deneydir (NCT02596373). Hastalar Lipo-MIT (n=30) ve MIT (*mitoxantrone hydrochloride injection*) (n=30) olacak şekilde rastgele iki gruba ayrılmıştır. İlerlemesiz sağkalım medyan değeri Lipo-MIT grubu için 1.92 ay ve MIT grubu için 1.85 ay olarak bulunmuştur. Çalışma sonuçları, geleneksel *mitoxantrone* tedavisinin meme kanserinde etkili olduğunu göstermektedir (122).

Sunitinib küçük moleküllü, çok hedefli bir reseptör tirozin kinaz (RTK) inhibitörüdür. 2006-2009 yılları arasında 26 meme kanserli hasta ile faz-I çalışması yapılmıştır. Hastalar *sunitinib*, *docetaxel* ve *trastuzumab* kombinasyonu ile tedavi edilmiştir (NCT00372424). İlerlemesiz sağkalım medyan değeri 58.9 hafta olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda *sunitinib*, *docetaxel* ve *trastuzumab* kombinasyonunun kabul edilebilir toksisiteye sahip olduğu ve metastatik HER2+ meme kanseri için antitümör aktivitesi gösterdiği görülmüştür (123). Bir diğer faz-II çalışması 2006-2008 yılları arasında 60 meme neoplazmi hastası ile yapılmıştır. Hastalar günde 1 kez alınan 37.5 mg *sunitinib* ile birlikte *trastuzumab* ile tedavi edilmiştir (NCT00243503). İlerlemesiz sağkalım medyan değeri 6.4 ay olarak bulunmuştur. *Sunitinib* ve *trastuzumab*, daha önce tedavi almamış veya yalnızca adjuvan tedavi almış HER2+ ilerlemiş meme kanseri hastalarında kabul edilebilir güvenlik ve antitümör aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (124).

Meme kanseri sonuçlarında en yüksek skora sahip olan ve ilaç-hedef protein etkileşim ağı oluşturulabilen bir ilacın (*Alvocidib (flavopiridol)*) FDA onaylı ilaçlarla olan etkileşimlerini göstermek için ortak ağ oluşturulmuştur.

İlk olarak, önerilen bileşikler için yakın zamanda yapılan ilaç yeniden konumlandırma çalışmaları tarafından tanımlanmış olup olmadıklarına dair bir literatür araştırması yapılmıştır. Yakın zamanda yapılan yeniden konumlandırma çalışmaları ve akciğer kanseri hakkında elde ettiğimiz bulgular, *mitoxantrone*'un akciğer kanseri için yeni bir tedavi seçeneği olarak klinik deneylerle daha fazla araştırılması gerektiğini önermektedir. Meme kanseri çalışmaları için, geliştirilen yöntem ve diğer yöntemlerle ortak 10 aday belirlenmiştir. Özellikle *alvocidib*, *AT-7519* ve *mocetinostat* birkaç çalışmada ortak olarak önerilmiştir. Dolayısıyla bu ilaçların laboratuvar deneyleri ile daha fazla araştırılması önerilmektedir.

İkinci doğrulama adımı olarak, tahmin edilen aday ilaçlar için devam eden veya tamamlanmış klinik faz denemeleri araştırılmıştır ve bazı tahmin edilen aday ilaçların daha ileri faz denemeleri için yüksek potansiyele sahip oldukları bulunmuştur. Akciğer kanserine yönelik klinik deneyler, hastalarda nispeten daha düşük etkinlikle, bu tez kapsamında tahmin edilen *dinaciclib* ve *foretinib*'i öne çıkarmaktadır. Meme kanserinde umut vadeden klinik deneyler, *entinostat*, *mitoxantrone* ve *sunitinib* bileşenlerini tekil ya da diğer bileşenlerle kombine olarak meme kanseri tedavisi için önermektedir.

Üçüncü doğrulama, iki farklı ağ tabanlı İYK yaklaşımıyla tez çalışmasında geliştirilen yaklaşımın sonuçlarının karşılaştırılmasıdır. Farklı yaklaşımlardaki yeniden konumlandırmış ilaçlar arasında klinik denemeler açısından bazı benzerlikler olsa da geliştirilen bu yeni yeniden konumlandırma yaklaşımı daha yeni tahminler önermektedir.

Dördüncü ve son doğrulama tahmin edilen ilaçlardan yüksek skora sahip olanların FDA onaylı ilaçlarla oluşturdukları ortak ağların incelenmesidir. Sadece bir ilaç için FDA onaylı ilaçlarla ortak protein bulunamazken diğer ilaçlar için ortak proteinler gözlenmiştir. Ancak bu proteinlerin bir kısmı oluşturduğumuz İEPA içinde yer almadığından net bir çıkarım yapmak mümkün değildir. Dolayısıyla farklı istatistiksel yaklaşımlarla oluşturulacak ağlarla farklı sonuçlar elde etmek mümkün olacaktır.

Genel olarak, geliştirilen yaklaşımın tahminleri, literatür çalışması ve klinik deneylerin sonuçlarına dayalı olarak akciğer ve meme kanseri tedavisinde daha etkili olabilecek bileşikler ortaya koymuştur. Literatürden ve klinik deneylerden elde edilen kanıtlar, geliştirilen ilaç yeniden konumlandırma yaklaşımının güvenilirliğini güçlendirmektedir. Yeniden konumlandırılan adayların in-siliko olarak değerlendirilmesi

önemli bir süreçtir ve takip edecek olan in-vitro deneylerin uygun şekilde tasarlanması için önemlidir.

Geliştirilen yöntem, ağ düzeyindeki bir veri sunumunda hücre yanıtlarını etkili bir şekilde modelleyerek umut verici sonuçlara yol açmıştır.



6. KAYNAKLAR

1. Shahreza LM, Ghadiri N, Mousavi SR, Varshosaz J, Green JR (2018). A review of network-based approaches to drug repositioning. *Brief Bioinform* 19(5): 878-892.
2. Xue H, Li J, Xie H and Wang Y (2018). Review of drug repositioning approaches and resources. *Int J Biol Sci* 14(10): 1232-1244.
3. Ekins S, Mestres J, Testa B (2007). In silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond. *Br J Pharmacol* 152(1): 21–37.
4. Kharkar PS,Warrier S, Gaud RS (2014). Reverse docking: a powerful tool for drug repositioning and drug rescue. *Future Med Chem* 3(6): 333–342.
5. Wu L, Ai N, Liu Y, Wang Y and Fan X (2013). Relating anatomical therapeutic indications by the ensemble similarity of drug sets. *J Chem Inf Model* 53(8): 2154–2160.
6. Kim YA, Wuchty S, Przytycka TM (2011). Identifying causal genes and dysregulated pathways in complex diseases. *PLoS Comput Biol* 7(3): e1001095.
7. Raman K, Yeturu K, Chandra N (2008). targetTB: a target identification pipeline for *Mycobacterium tuberculosis* through an interactome, reactome and genome-scale structural analysis. *BMC Syst Biol* 2:109. doi: 10.1186/1752-0509-2-109.
8. Mazandu GK, Chimusa ER, Rutherford K, Zekeng EG, Gebremariam ZZ, Onifade MY and Mulder NJ (2018). Large-scale data-driven integrative framework for extracting essential targets and processes from disease-associated gene data sets. *Brief Bioinform* 19(6): 1141–1152.
9. Luo Y, Zhao X , Zhou J, Yang J, Zhang Y, Kuang W, Peng J, Chen L and Zeng J (2017). A network integration approach for drug-target interaction prediction and computational drug repositioning from heterogeneous information. *Nature Communications* 8(1): 1–13.
10. Byrne R and Schneider G (2019). In silico target prediction for small molecules. *Sys Chem Biol* 1888: 273–309.
11. Agamah FE, Mazandu GK, Hassan R, Bope CD, Thomford NE, Ghansah A, Chimusa ER (2020). Computational/in silico methods in drug target and lead prediction. *Brief Bioinform* 21(5): 1663-1675.

12. Cancer (2023). Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs>. [Erişim 4 Nisan 2023].
13. Çölkesen R (2007). Veri Yapıları ve Algoritmalar. Beşinci Basım. Papatya Yayıncılık Eēitim, İstanbul, Sayfa: 313.
14. Akal FŞ (2010). Link analizi ve bir iletişim şebekesi uygulaması. Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Sayısal Yöntemler Anabilim Dalı, İstanbul.
15. Alexanderson GL (2006). About the cover: Euler and Konigsberg Bridges: A historical view. American Mathematical Society 43 (4): 567-573.
16. Euler L (1953). Leonhard Euler and the Koenigsberg Bridges. Scientific American 189(1): 66-72.
17. Maden AD (2019). Graf teorisinin tarihçesi ve bazı uygulamaları ile graflarda bazı enerji çeşitleri. Selçuk Üniversitesi, Fen Fakóltesi, Matematik Bölümü Seminerleri, 29.
18. Tunalı V (2016). Sosyal Ağ Analizine Giriş. Birinci Basım. Nobel Yayınevi, Ankara, Sayfa: 6.
19. Bringmann LF, Pe ML, Vissers N, Ceulemans E, Borsboom D, Vanpaemel W, Kuppens P (2016). Assessing temporal emotion dynamics using networks. Assessment 23(4): 425–435.
20. Kaygusuz M (2020). Akademik iş birliklerinin sosyal ağ olarak incelenmesi ve baskın küme tespiti. Yüksek lisans tezi, İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bilgisayar Mühendisliēi Anabilim Dalı, Malatya.
21. Zumstein P (2005). Comparison of spectral methods through the adjacency matrix and the laplacian of a graph. Diploma thesis, ETH Zurich.
22. Çetinkaya K (2016). Nokta aēırlıklı grafların komşuluk matrisi. Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Matematik Anabilim Dalı, Ankara.
23. Vasudev C (2006). Graph Theory with Applications. First Edition. New Delphi: new Age International Publishers, pages:4-5.
24. Gallo G and Pallottino S (1988). Shortest path algorithms. Ann Oper Res 13: 1 -79.

25. Wang L, Eftekhari P, Schachner D, Ignatova I D, Palme V, Schilcher N, Ladurner A, Heiss E H, Stangl H, Dirsch V M and Atanasov A G (2018). Novel interactomics approach identifies ABCA1 as direct target of evodiamine, which increases macrophage cholesterol efflux. *Scientific reports* 8. 11061. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29281-1>.
26. Chautard E, Thierry-Mieg N and Ricard-Blum S (2009). Interaction networks: from protein functions to drug discovery. A review. *Pathol Biol* 57(4): 324–333.
27. Zhang B, Tian Y and Zhang Z (2014). Network biology in medicine and beyond. *Circ Cardiovasc Genet* 7(4): 536-547.
28. Barabasi AL and Oltvai Z (2004). Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nature Reviews Genetics* 5(2): 101-113.
29. Turanlı B (2018). Systems biomedicine and pharmacology approaches for drug repositioning to uncover candidate anti-cancer drugs. PhD thesis. Marmara University Institute for Graduate Studies in Pure and Applied Sciences, Department of Bioengineering, İstanbul.
30. Kaygusuz M (2020). Akademik iş birliklerinin sosyal ağ olarak incelenmesi ve baskın küme tespiti. Yüksek lisans tezi, İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı, Malatya.
31. Baronchelli A, Pastor-Satorras R, Ferrer-i-Cancho R, Chater N and Christiansen MH (2013). Networks in cognitive science. *Trends in Cognitive Sciences* 17(7): 348-360.
32. Math Insight (2022). Available from: https://mathinsight.org/degree_distribution. [Erişim 26 Temmuz 2022].
33. Salman C (2018). Yeni bir ağ merkezilik ölçütü: göreceli kenar önemi metodu. Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Endüstri Mühendisliği Anabilim Dalı, Ankara.
34. Cambridge (2022). Available from: <https://cambridge-intelligence.com/keylines-faqs-social-network-analysis/#:~:text=Definition%3A%20Betweenness%20centrality%20measures%20the,each%20node%20falls%20on%20one>. [Erişim: 27 Temmuz 2022].

35. Kaya B (2015). Sosyal ağ modelleme kullanılarak tıbbi veri ağında bağlantı tahmini yöntemleri. Doktora tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı, Elazığ.
36. Bilen Ö (2020). Ekonomide ağ modelleri yaklaşımı: Türkiye’de bölgelerarası ekonomik etkileşim ve yapının analizinde ağ modeli uygulaması. Doktora tezi, Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İktisat Anabilim Dalı, Ankara.
37. News Medical (2022). Available from: <https://www.news-medical.net/health/Polypharmacology-the-future-of-drug-discovery.aspx#:~:text=Polypharmacology%20refers%20to%20a%20single,or%20several%20different%20disease%20pathways.> [Erişim: 1 Ağustos 2022].
38. Li Y, Liang W, Peng L, Zhang D, Yang C, Li KC (2022). Prediction drug-target interactions via dual-stream graph neural network. IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics doi: 10.1109/TCBB.2022.3204188.
39. Law V, Knox C, Djoumbou Y, Jewison T, Guo AC, Liu Y, Maciejewski A, Arndt D, Wilson M, Neveu V, Tang A, Gabriel G, Ly C, Adamjee S, Dame ZT, Han B, Zhou Y and Wishart DS (2014). DrugBank 4.0: sheddingnew light on drug metabolism. Nucleic Acids Research 42: 1091-1097.
40. Qin C, Zhang C, Zhu F, Xu F, Chen SY, Zhang P, Li YH, Yang SY, Wei YQ, Tao L and Chen YZ (2014). Therapeutic target database update 2014: a resource for targeted therapeutics. Nucleic Acids Research 42: 1118-1123.
41. Hecker N, Ahmed J, von Eichborn J, Dunkel M, Macha K, Eckert A, Gilson MK, Bourne PE and Preissner R (2012). SuperTarget goes quantitative: update on drug-target interactions. Nucleic Acids Res 40: 1113-1117.
42. Günther S, Kuhn M, Dunkel M, Campillos M, Senger C, Petsalaki E, Ahmed J, Urdiales EG, Gewiess A, Jensen LJ, Schneider R, Skoblo R, Russell RB, Bourne PE, Bork P and Preissner R (2008). SuperTarget and Matador: resources for exploring drug-target relationships. Nucleic Acids Res 36: 919-922.
43. Kuhn M, Szklarczyk D, Pletscher-Frankild S, Blicher TH, von Mering C, Jensen LJ and Bork P (2014). STITCH 4: integration of protein-chemical interactions with user data. Nucleic Acids Res 42: 401-407.

44. Magariños MP, Carmona SJ, Crowther GJ, Ralph SA, Roos DS, Shanmugam D, Van Voorhis WC and Agüero F (2012). TDR Targets: a chemogenomics resource for neglected diseases. *Nucleic Acids Res* 40: 1118-1127.
45. Gao Z, Li H, Zhang H, Liu X, Kang L, Luo X, Zhu W, Chen K, Wang X and Jiang H (2008). PDTD: a web-accessible protein database for drug target identification. *BMC Bioinformatics* 9: 104. doi: 10.1186/1471-2105-9-104.
46. Gaulton A, Bellis LJ, Bento AP, Chambers J, Davies M, Hersey A, Light Y, McGlinchey S, Michalovich D, Al-Lazikani B and Overington JP (2012). ChEMBL: a large-scale bioactivity database for drug discovery. *Nucleic Acids Res* 40: 1100-1107.
47. Kuhn M, Campillos M, Letunic I, Jensen LJ and Bork P (2010). A side effect resource to capture phenotypic effects of drugs. *Mol Syst Biol* 6: 343. doi: 10.1038/msb.2009.98.
48. Seiler KP, George GA, Happ MP, Bodycombe NE, Carrinski HA, Norton S, Brudz S, Sullivan JP, Muhlich J, Serrano M, Ferraiolo P, Tolliday NJ, Schreiber SL and Clemons PA (2008). ChemBank: a small-molecule screening and cheminformatics resource database. *Nucleic Acids Res* 36: 351-359.
49. Kumar R, Chaudhary K, Gupta S, Singh H, Kumar S, Gautam A, Kapoor P and Raghava GP (2013). CancerDR: cancer drug resistance database. *Sci Rep* 3:1445. doi: 10.1038/srep01445.
50. Liu T, Lin Y, Wen X, Jorissen RN, Gilson MK (2007). BindingDB: a web-accessible database of experimentally determined protein-ligand binding affinities. *Nucleic Acids Res* 35: 198-201.
51. Liu Y, Hu B, Fu C, Chen X (2010). DCDB: drug combination database. *Bioinformatics* 26(4): 587-588.
52. Chen X, Ren B, Chen M, Liu MX, Ren W, Wang QX, Zhang LX, Yan GY (2014). ASDCD: antifungal synergistic drug combination database. *PLoS One* 9(1): e0086499.
53. Stuart JM, Segal E, Koller D (2003). A gene-coexpression network for global discovery of conserved genetic modules. *Science* 302(5643): 249-254.

54. Liu W, Tu W, Li L, Liu Y, Wang S, Li L, Tao H, He H (2018). Revisiting Connectivity Map from a gene co-expression network analysis. *Exp Ther Med* 16(2): 493-500.
55. Giridhar R (2012). Drug discovery: Past and present. *J Adv Pharm Tech Res* 3(1): 2.
56. Katiyar C, Gupta A, Kanjilal S, Katiyar S (2012). Drug discovery from plant sources: An integrated approach. *AYU* 33(1): 10-19.
57. FDA (2018). Available from: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>. [Erişim 3 Ağustos 2019].
58. Sotiropoulou G, Zingkou E, Pampalakis G (2021). Redirecting drug repositioning to discover innovative cosmeceuticals. *Experimental Dermatology* 30(5): 628-644.
59. Li YY, Jones S JM (2012). Drug repositioning for personalized medicine. *Genome Medicine* 4(3): 27.
60. Walker N (2017). Accelerating drug development through repurposing, repositioning and rescue. *Pharm Outsourcing* 18(7):1–5.
61. Talevi A (2018). Drug repositioning: current approaches and their implications in the precision medicine era. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* 3(1): 49–61.
62. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, Doig A, Guilliams T, Latimer J, McNamee C, Norris A, Sanseau P, Cavalla D, Pirmohamed M (2019). Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nature Reviews Drug Discovery* 18(1): 41-58.
63. Su EW, Sanger TM (2017). Systematic drug repositioning through mining adverse event data in ClinicalTrials.gov. *PeerJ* 5: e3154. doi: 10.7717/peerj.3154.
64. Thor KB, Katofiasc MA (1995). Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 274(2): 1014-1024.
65. Jadus MR, Natividad J, Mai A, Ouyang Y, Lambrecht N, Szabo S, Ge L, Hoa N, Dacosta-Iyer MG (2012). Lung cancer: a classic example of tumor escape and progression while providing opportunities for immunological intervention. *Clinical and Developmental Immunology* 2012:160724. doi: 10.1155/2012/160724.

66. Iskar M, Zeller G, Blattmann P, Campillos M, Kuhn M, Kaminska KH, Runz H, Gavin AC, Pepperkok R, van Noort V, Bork P (2013). Characterization of drug-induced transcriptional modules: towards drug repositioning and functional understanding. *Mol Syst Biol* 9:662. doi: 10.1038/msb.2013.20.
67. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136(5): 359-386.
68. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre LS, Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal of Clinicians* 68(6): 394-424.
69. TTD (Türk Toraks Derneği) (2022). Available from: <https://www.toraks.org.tr/site/resources/aegrotationes/p/3>. [Erişim Tarihi: 10 Eylül 2022].
70. Wang M, Herbst RS and Boshoff C (2021). Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer. *Nat Med* 27: 1345–1356.
71. Boumahdi S, de Sauvage FJ (2020). The great escape: tumour cell plasticity in resistance to targeted therapy. *Nat Rev Drug Discov* 19: 39–56.
72. DeVita VT, Jr Lawrence TS, Rosenberg SA (2019). DeVita, Helman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 11th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer.
73. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, Harris LJ, Detterbeck FC (2013). Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd edition: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143(5 Suppl): e211S-250S.
74. Latimer KM and Mott TF (2015). Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *American Family Physician* 91(4): 250-257.

75. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, Bruno DS, Chang JY, Chirieac LR, D'Amico TA, DeCamp M, Dilling TJ, Dowell J, Gettinger S, Grotz TE, Gubens MA, Hedge A, Lackner RP, Lanuti M, Lin J, Loo BW, Lovly CM, Maldonado F, Massarelli E, Morgensztern D, Ng T, Otterson GA, Pacheco JM, Patel SP, Riely GJ, Riess J, Schild SE, Shapiro TA, Singh AP, Stevenson J, Tam A, Tanvetyanon T, Yanagawa J, Yang SC, Yau E, Gregory K, Hughes M (2022). Non-small cell lung cancer, Version 3.2022. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 20(5): 497-530.
76. Siegel RL and Miller KD (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 70(1): 7-30.
77. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF (2013). American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 31(31): 3997-4013.
78. Yin L, Duan JJ, Bian XW and Yu SC (2020). Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res* 22(1): 61.
79. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA (2007). Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 13(15 Pt 1): 4429-4434.
80. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ, Panel members (2013). Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 24(9): 2206-2223.
81. Bostancı Ş (2022). Kadın sağlık profesyonellerinin meme kanseri korkusu ile meme kanseri önleme davranışları arasındaki ilişki. Yüksek lisans tezi, Düzce Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Düzce.

82. Atashi A, Eslami V, Olya M, Mirzamohammadi P, Zaferani H, Hadizadeh M (2020). Knowledge, attitudes and practices toward breast cancer: Among midwives in a breast cancer educational seminar in Tehran. *Archives of Breast Cancer* 6(2): 29-36.
83. Güdük  (2018). Radyasyonun zararlı etkileri hakkında hastaların bilgi düzeyinin değerlendirilmesi. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg* 4(2): 874-889.
84. Öztürk Z, zarson ZK, İpek KD (2018). Meme kanseri tanısı konulmuş yetişkin kadınların beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi. *Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 10(1): 1-13.
85. Akyolcu N ve Uğraş GA (2010). Kendi kendine meme muayenesi: erken tanıda ne kadar önemli?. *The Journal of Breast Health* 7(1): 10-14.
86. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Wender RC (2019). Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American cancer society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 69(3): 184-210.
87. McKinley N, McCain S, Kirk S (2017). Long term follow up of male breast cancer. *Ulster Med J* 86(3): 177-180.
88. Yedigün T (2022). Tedavi sürecindeki meme kanseri tanısına sahip kadınlarda duygu düzenleme güçlüklerinin depresyon ve anksiyete riskini yordayıcı rolünün incelenmesi. Yüksek lisans tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, İzmir.
89. Baykara O (2016). Kanser tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi* 5(3): 154-165.
90. Yenigün VB (2011). Tamoxifen effect on isolated breast cancer stem cells and MCF-7 breast cancer cells in the aspect of autophagy and apoptosis. Master of Science. Yeditepe University Department of Biotechnology, İstanbul.
91. Linghu B, Snitkin E, Hu Z, Xia Y and DeLisi C (2009). Genome-wide prioritization of disease genes and identification of disease-disease associations from an integrated human functional linkage network. *Genome Biology* 10(9): R91.

92. NIH (National Cancer Enstitute) (2018). Available from: <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>. [Erişim tarihi: 7 Ağustos 2020].
93. Mounir M, Lucchetta M, Silva TC, Olsen C, Bontempi G, Chen X, Houtan N, Colaprico A, Papaleo E (2019). New functionalities in the TCGAbiolinks package for the study and integration of cancer data from GDC and GTEx. *Plos Computaional Biology* 15(3): e1006701.
94. Chen JJ, Wang S-J, Tsai CA, Lin CJ (2007). Selection of differentially expressed genes in microarray data analysis. *Pharmacogenomics J* 7(3): 212-220.
95. Subramanian A, Narayan R, Corsello SM, Peck DD, Natoli TE, Lu X, Gould J, Davis JF, Tubelli AA, Asiedu JK, Lahr DL, Hirschman JE, Liu Z, Donahue M, Julian B, Khan M, Wadden D, Smith IC, Lam D, Liberzon A, Toder C, Bagul M, Orzechowski M, Enache OM, Piccioni F, Johnson SA, Lyons NJ, Berger AH, Shamji AF, Brooks AN, Vrcic A, Flynn C, Rosains J, Takeda DY, Hu R, Davison D, Lamb J, Ardlie K, Hogstrom L, Greenside P, Gray NS, Clemons PA, Silver S, Wu X, Zhao WN, Read-Button W, Wu X, Haggarty SJ, Ronco LV, Boehm JS, Schreiber SL, Doench JG, Bittker JA, Root DE, Wong B, Golub TR (2017). A Next Generation Connectivity Map: L1000 Platform and the First 1,000,000 Profiles. *Cell* 171(6): 1437–1452.
96. Offermanns S, Rosenthal W (2008). IC50 Values. *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-38918-7_5943.
97. Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC) (2020). Available from: <https://www.cancerrxgene.org/>. [Erişim tarihi: 23 Eylül 2020].
98. ChEMBL (2020). Available from: <https://www.ebi.ac.uk/chembl/>. [Erişim tarihi: 23 Eylül 2020].
99. Ni P, Wang J, Zhong P, Li Y, Wu FX, Pan Y (2020). Constructing disease similarity networks based on disease module theory. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics* 17 (3): 906-915.
100. Perlman L, Gottlieb A, Atias N, Ruppin E, Sharan R (2011). Combining drug and gene similarity measures for drug-target elucidation. *J Comput Biol* 18(2): 133-45.

101. Paik H, Heo HS, Ban Hj, Cho SB (2014). Unraveling human protein interaction networks underlying co-occurrences of diseases and pathological conditions. *J Transl Med* 12: 99.
102. Ioffe S (2010). Improved consistent sampling, weighted minhash and L1 sketching. *IEEE International Conference on Data Mining*, Sidney, NSW, Australia, 246-255.
103. Distance Formula (2022). Available from: <https://www.cut-the-knot.org/pythagoras/DistanceFormula.shtml>. [Erişim tarihi: 14 Nisan 2022].
104. Brownlee J (2020). Available from: <https://machinelearningmastery.com/distance-measures-for-machine-learning/>. [Erişim tarihi: 15 Nisan 2022].
105. Lance GN, Williams WT (1966). Computer programs for hierarchical polythetic classification ("Similarity Analyses"). *The Computer Journal* 9(1): 60-64.
106. Ünsal Ü, Cüvitoğlu A, Turhan K, Işık Z (2023). NMSDR: Drug repurposing approach based on transcriptome data and network module similarity. *Mol Inform* 42(3): 1-12.
107. Chen H-G, Zhou X-H (2021). MNBDR: A module network based method for drug repositioning. *Genes* 12 (1): 25.
108. Chen Y-W, Diamante G, Ding J, Nghiem TX, Yang J, Ha S-M, Cohn P, Arneson D, Blencowe M, Garcia J, Zaghari N, Patel P, Yang X (2022). PharmOmics: A species- and tissue-specific drug signature database and genenetwork-based drug repositioning tool. *iScience* 25 (4): 104052.
109. Ye Q, Singh S, Qian PR and Guo NL (2021). Immune-Omics networks of CD27, PD1, and PDL1 in non-small cell lung cancer. *Cancers* 13(17): 4296.
110. Du X, Xue Z, Lv J, Wang H (2020). Expression of the Topoisomerase II Alpha (TOP2A) gene in lung adenocarcinoma cells and the association with patient outcomes. *Medical Science Monitor* 26: e929120. doi: 10.12659/MSM.929120.
111. Shi Y, Zhu S, Yang J, Shao M, Ding W, Jiang W, Sun X, Yao N (2020). Investigation of potential mechanisms associated with non-small cell lung cancer. *J Comput Biol* 27(9): 1433-1442.
112. Clinical Trials (2022). Available from: <https://clinicaltrials.gov>. [Erişim tarihi: 1 Eylül 2022].

113. Stephenson JJ, Nemunaitis J, Joy AA, Martin JC, Jou Y-M, Zhang D, Statkevich P, yao S-L, Zhu Y, Zhou H, Small K, Bannerji R, Edelman MJ (2014). Randomized phase 2 study of the cyclin-dependent kinase inhibitor dinaciclib (MK-7965) versus erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 83(2): 219-223.
114. Leighl NB, Tsao M, Liu G, Tu D, Ho C, Shepherd FA, Murray N, Goffin JR, Nicholas G, Sakashita S, Chen Z, Kim L, Powers J, Seymour L, Goss G, Bradbury PA (2017). A phase I study of foretinib plus erlotinib in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer: Canadian cancer trials group IND.196. *Oncotarget* 8(41): 69651-69662.
115. Khanjani F, Jafari L, Azadiyan S, Roozbehi S, Moradian C, Zahiri J, Hasannia S, Sajedi RH (2021). Drug repositioning based on gene expression data for human HER2-positive breast cancer. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 712: 109043. doi: 10.1016/j.abb.2021.109043.
116. Firoozbakht F, Rezaeian I, Rueda L, Ngom A (2021). Computationally repurposing drugs for breast cancer subtypes using a network-based approach. *BMC Bioinformatics* 23 (1): 143.
117. Hao M, Liu W, Ding C, Peng X, Zhang Y, Chen H, Dong L, Liu X, Zhao Y, Chen X, Khatoon S, Zheng Y. (2020). Identification of hub genes and small molecule therapeutic drugs related to breast cancer with comprehensive bioinformatics analysis. *PeerJ* 8: e9946.
118. Cui C, Ding X, Wang D, Chen L, Xiao F, Xu T, Zheng M, Luo X, Jiang H, Chen K (2021). Drug repurposing against breast cancer by integrating drug-exposure expression profiles and drug–drug links based on graph neural network. *Bioinformatics* 37(18): 2930-2937.
119. Ryan QC, Headlee D, Acharya M, Sparreboom A, Trepel JB, Ye J, Figg WD, Hwang K, Chung EJ, Murgo A, Melillo G, Elsayed Y, Monga M, Kalnitskiy M, Zwiebel J, Sausville EA (2005). Phase I and pharmacokinetic study of MS-275, a histone deacetylase inhibitor, in patients with advanced and refractory solid tumors or lymphoma. *J Clin Oncol* 23(17): 3912-3922.

120. Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, Lichinitser M, Munster PN, Klein PM, Cruickshank S, Miller KD, Lee MJ, Trepel JB (2013). Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31(17): 2128–2135.
121. Heidemann E, Stoeger H, Souchon R, Hirschmann W-D, Bodenstein H, Oberhoff C, Fischer JT, Schulze M, Clemens M, Andreesen R, Mahlke M, König M, Scharl A, Fehnle K, Kaufmann M (2002). Is first-line single-agent mitoxantrone in the treatment of high-risk metastatic breast cancer patients as effective as combination chemotherapy? No difference in survival but higher quality of life were found in a multicenter randomized trial. *Annals of Oncology* 13(11): 1717-1729.
122. Wang L, Cao J, Li C, Wang X, Zhao Y, Li T, Du Y, Tao Z, Peng W, Wang B, Zhang J, Zhang S, Wang Z, Hu X (2022). Efficacy and safety of mitoxantrone hydrochloride liposome injection in Chinese patients with advanced breast cancer: a randomized, open-label, active-controlled, single-center, phase II clinical trial. *Invest New Drugs* 40(2): 330-339.
123. Cardoso F, Canon JL, Amadori D, Aldrighetti D, Machiels JP, Bouko Y, Verkh L, Usari T, Kern KA, Giorgetti C, Dirix L (2012). An exploratory study of sunitinib in combination with docetaxel and trastuzumab as first-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast* 21(6): 716-23.
124. Bachelot T, Garcia-Saenz JA, Verma S, Gutierrez M, Pivot X, Kozloff MF, Prady C, Huang X, Khosravan R, Wang Z, Cesari R, Tassell V, Kern KA, Blay JY, Lluch A (2014). Sunitinib in combination with trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer: activity and safety results from a phase II study. *BMC Cancer* 14:166. doi: 10.1186/1471-2407-14-166.



Ek 1. Akciğer Kanseri FDA Onaylı İlaç Listesi

Abraxane	Everolimus	Pembrolizumab
Adagrasib	Exkivity (Mobocertinib Succinate)	Pemetrexed Disodium
Afatinib Dimaleate	Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki	Portrazza (Necitumumab)
Afinitor (Everolimus)	Gavreto (Pralsetinib)	Pralsetinib
Afinitor Disperz (Everolimus)	Gefitinib	Ramucirumab
Alecensa (Alectinib)	Gilotrif (Afatinib Dimaleate)	Retevmo (Selpercatinib)
Alectinib	Gemcitabine Hydrochloride	Rozlytrek (Entrectinib)
Alimta (Pemetrexed Disodium)	Gemzar (Gemcitabine Hydrochloride)	Rybrevant (Amivantamab-vmjw)
Alunbrig (Brigatinib)	Imfinzi (Durvalumab)	Selpercatinib
AlymSYS (Bevacizumab)	Imjudo (Tremelimumab-actl)	Sotorasib
Amivantamab-vmjw	Infugem (Gemcitabine Hydrochloride)	Tabrecta (Capmatinib Hydrochloride)
Atezolizumab	Ipilimumab	Tafinlar (Dabrafenib Mesylate)
Avastin (Bevacizumab)	Iressa (Gefitinib)	Tagrisso (Osimertinib Mesylate)
Bevacizumab	Keytruda (Pembrolizumab)	Tarceva (Erlotinib Hydrochloride)
Brigatinib	Krazati (Adagrasib)	Taxotere (Docetaxel)
Capmatinib Hydrochloride	Libtayo (Cemiplimab-rwlc)	Tecentriq (Atezolizumab)
Cemiplimab-rwlc	Lorbrena (Lorlatinib)	Tepmetko (Tepotinib Hydrochloride)
Ceritinib	Lorlatinib	Tepotinib Hydrochloride
Crizotinib	Lumakras (Sotorasib)	Trametinib Dimethyl Sulfoxide
Cyramza (Ramucirumab)	Mekinist (Trametinib Dimethyl Sulfoxide)	Tremelimumab-actl
Dabrafenib Mesylate	Methotrexate Sodium	Trexall (Methotrexate Sodium)
Dacomitinib	Mobocertinib Succinate	Vizimpro (Dacomitinib)
Docetaxel	Mvasi (Bevacizumab)	Vinorelbine Tartrate
Doxorubicin Hydrochloride	Necitumumab	Xalkori (Crizotinib)
Durvalumab	Nivolumab	Yervoy (Ipilimumab)
Enhertu (Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki)	Opdivo (Nivolumab)	Zirabev (Bevacizumab)
Entrectinib	Osimertinib Mesylate	Carboplatin-Taxol*
Erlotinib Hydrochloride	Paclitaxel	Gemcitabine-Cisplatin*

* İlaç kombinasyonlarını gösterir

Ek 2. Meme Kanseri FDA Onaylı İlaç Listesi

Abemaciclib	Fareston (Toremifene)	Megestrol Acetate
Abraxane (Paclitaxel Albumin-stabilized Nanoparticle Formulation)	Faslodex (Fulvestrant)	Methotrexate Sodium
Ado-Trastuzumab Emtansine	Femara (Letrozole)	Neratinib Maleate
Afinitor (Everolimus)	Fluorouracil Injection	Nerlynx (Neratinib Maleate)
Afinitor Disperz (Everolimus)	Fulvestrant	Olaparib
Alpelisib	Gemcitabine Hydrochloride	Orserdu (Elaeestrant Dihydrochloride)
Anastrozole	Gemzar (Gemcitabine Hydrochloride)	Paclitaxel
Aredia (Pamidronate Disodium)	Goserelin Acetate	Paclitaxel Albumin-stabilized Nanoparticle Formulation
Arimidex (Anastrozole)	Halaven (Eribulin Mesylate)	Palbociclib
Aromasin (Exemestane)	Herceptin Hylecta (Trastuzumab and Hyaluronidase-oysk)	Pamidronate Disodium
Capecitabine	Herceptin (Trastuzumab)	Pembrolizumab
Cyclophosphamide	Ibrance (Palbociclib)	Perjeta (Pertuzumab)
Docetaxel	Infugem (Gemcitabine Hydrochloride)	Pertuzumab
Doxorubicin Hydrochloride	Ixabepilone	Pertuzumab, Trastuzumab, and Hyaluronidase-zzxf
Elaeestrant Dihydrochloride	Ixempra (Ixabepilone)	Phesgo (Pertuzumab, Trastuzumab, and Hyaluronidase-zzxf)
Ellence (Epirubicin Hydrochloride)	Kadcyla (Ado-Trastuzumab Emtansine)	Piqray (Alpelisib)
Enhertu (Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki)	Keytruda (Pembrolizumab)	Ribociclib
Epirubicin Hydrochloride	Kisqali (Ribociclib)	Sacituzumab Govitecan-hziy
Eribulin Mesylate	Lapatinib Ditosylate	Soltamox (Tamoxifen Citrate)
Everolimus	Letrozole	Talazoparib Tosylate
Exemestane	Lynparza (Olaparib)	Talzenna (Talazoparib Tosylate)
5-FU (Fluorouracil Injection)	Margenza (Margetuximab-cmkb)	Tamoxifen Citrate
Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki	Margetuximab-cmkb	Taxotere (Docetaxel)
Tecentriq (Atezolizumab)	Trastuzumab and Hyaluronidase-oysk	Tykerb (Lapatinib Ditosylate)
Tepadina (Thiotepa)	Trexall (Methotrexate Sodium)	Verzenio (Abemaciclib)
Thiotepa	Trodelvy (Sacituzumab Govitecan-hziy)	Vinblastine Sulfate
Toremifene	Tucatinib	Xeloda (Capecitabine)
Trastuzumab	Tukysa (Tucatinib)	Zoladex (Goserelin Acetate)
AC*	CAF*	FEC*
AC-T*	CMF*	TAC*

* İlaç kombinasyonlarını gösterir

Ek 3. Akciğer Kanseri İçin En Kısa Yol Algoritması Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi (FDA onaylı ilaçlar mavi ile işaretlenmiştir)

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP	Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
15	Entinostat (10.0)	0.5906	0.4682	42	AZD-8055 (0.04)	0.3126	0.2415
16	Etoposide (10.0)	0.5879	0.4660	43	Erlotinib (10.0)	0.3091	0.2387
17	MK-1775 (3.33)	0.5365	0.4241	44	AZD-8055 (0.12)	0.2990	0.2305
18	AZD-7762 (1.11)	0.5136	0.4054	45	Foretinib (0.37)	0.2984	0.2300
19	Selumetinib (10.0)	0.5105	0.4029	46	HG-5-88-01 (10.0)	0.2884	0.2218
20	PD-0325901 (0.04)	0.5078	0.4007	47	SB-590885 (10.0)	0.2769	0.2125
21	Nilotinib (10.0)	0.5071	0.4001	48	Selumetinib (0.12)	0.2691	0.2061
22	OSI-027 (10.0)	0.5058	0.3990	49	Ibrutinib (10.0)	0.2638	0.2018
23	Barasertib-HQPA (3.33)	0.4913	0.3873	50	Vorinostat (3.33)	0.2607	0.1993
24	Palbociclib (3.33)	0.4866	0.3834	51	NU-7441 (1.11)	0.2597	0.1984
25	Nintedanib (10.0)	0.4756	0.3744	52	Linsitinib (10.0)	0.2573	0.1965
26	PLX-4720 (10.0)	0.4737	0.3729	53	Dasatinib (0.37)	0.2544	0.1941
27	GDC-0941 (1.11)	0.4613	0.3627	54	Gefitinib (10.0)	0.2532	0.1931
28	Trametinib (0.04)	0.4462	0.3505	55	I-BET-762 (10.0)	0.2398	0.1822
29	AZD-4547 (10.0)	0.4442	0.3489	56	Ruxolitinib (10.0)	0.2301	0.1743
30	Bosutinib (10.0)	0.4345	0.3409	57	AZD-6482 (10.0)	0.2206	0.1665
31	Sunitinib (10.0)	0.3961	0.3097	58	PD-184352 (1.11)	0.2194	0.1656
32	GSK-690693 (10.0)	0.3959	0.3095	59	Buparlisib (1.11)	0.2179	0.1644
33	Sorafenib (10.0)	0.3938	0.3077	60	Erlotinib (3.33)	0.2169	0.1635
34	Lapatinib (3.33)	0.3921	0.3063	61	ZM-447439 (3.33)	0.2123	0.1598
35	Serdemetan (10.0)	0.3790	0.2957	62	Doramapimod (10.0)	0.2108	0.1585
36	Entinostat (3.33)	0.3602	0.2804	63	Rucaparib (10.0)	0.1944	0.1452
37	Dacomitinib (10.0)	0.3519	0.2736	64	KU-55933 (10.0)	0.1923	0.1435
38	Bosutinib (3.33)	0.3515	0.2732	65	Imatinib (10.0)	0.1799	0.1334
39	HG-5-113-01 (1.11)	0.3439	0.2671	66	UNC-0638 (10.0)	0.1790	0.1326
40	PD-173074 (10.0)	0.3371	0.2615	67	Roscovitine (10.0)	0.1776	0.1315
41	MK-2206 (10.0)	0.3342	0.2592	68	SB-216763 (10.0)	0.1702	0.1255

Ek 3. (Devam)

69	GSK-1904529A (10.0)	0.1668	0.1227	83	BX-795 (1.11)	0.1051	0.0724
70	PFI-1 (10.0)	0.1646	0.1209	84	Sorafenib (3.33)	0.0995	0.0678
71	CHIR-99021 (10.0)	0.1534	0.1118	85	Motesanib (10.0)	0.0969	0.0657
72	Geldanamycin (0.12)	0.1525	0.1111	86	UNC-1215 (10.0)	0.0904	0.0604
73	Everolimus (10.0)	0.1448	0.1048	87	Dabrafenib (10.0)	0.0854	0.0564
74	Osimertinib (0.37)	0.1402	0.1010	88	BMS-777607 (10.0)	0.0838	0.0551
75	Sirolimus (0.04)	0.1379	0.0991	89	XMD11-85H (10.0)	0.0761	0.0487
76	GDC-0068 (10.0)	0.1291	0.0919	90	ABT-737 (10.0)	0.0686	0.0426
77	IOX2 (0.37)	0.1251	0.0887	91	Veliparib (10.0)	0.0581	0.0341
78	VE-821 (10.0)	0.1207	0.0851	92	Dabrafenib (3.33)	0.0564	0.0327
79	WZ-4002 (1.11)	0.1156	0.0810	93	ACY-1215 (3.33)	0.0501	0.0276
80	Olaparib (10.0)	0.1145	0.0801	94	Osimertinib (3.33)	0.0388	0.0184
81	Afatinib (3.33)	0.1133	0.0791	95	Resveratrol (10.0)	0.0163	0.0000
82	Alpelisib (10.0)	0.1101	0.0765				

Ek 4. Akciğer Kanseri İçin Ağırlıklandırılmış Jaccard Uzaklığı Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi (FDA onaylı ilaçlar mavi ile işaretlenmiştir)

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP	Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
10	Mocetinostat (10.0)	0.3514	0.4709	36	Selumetinib (0.12)	0.1207	0.1574
11	Crizotinib (10.0)	0.3288	0.4402	37	Bosutinib (10.0)	0.1198	0.1562
12	Foretinib (1.11)	0.3248	0.4347	38	AZD-4547 (10.0)	0.1196	0.1560
13	Trametinib (10.0)	0.2773	0.3702	39	HG-5-113-01 (1.11)	0.1190	0.1552
14	Tozasertib (10.0)	0.2738	0.3655	40	HG-5-88-01 (10.0)	0.1187	0.1547
15	Entinostat (10.0)	0.2643	0.3525	41	Erlotinib (10.0)	0.1179	0.1536
16	Etoposide (10.0)	0.2475	0.3297	42	Sunitinib (10.0)	0.1175	0.1530
17	OSI-027 (10.0)	0.2275	0.3025	43	Entinostat (3.33)	0.1116	0.1450
18	Nilotinib (10.0)	0.2271	0.3020	44	I-BET-762 (10.0)	0.1086	0.1409
19	PD-0325901 (0.04)	0.2203	0.2927	45	Lapatinib (3.33)	0.1083	0.1405
20	Trametinib (0.04)	0.2137	0.2838	46	Gefitinib (10.0)	0.1058	0.1372
21	AZD-7762 (1.11)	0.2089	0.2772	47	Serdemetan (10.0)	0.1053	0.1365
22	PLX-4720 (10.0)	0.2073	0.2751	48	Dasatinib (0.37)	0.1044	0.1352
23	Nintedanib (10.0)	0.1939	0.2569	49	Foretinib (0.37)	0.0986	0.1275
24	MK-1775 (3.33)	0.1938	0.2568	50	MK-2206 (10.0)	0.0934	0.1203
25	Selumetinib (10.0)	0.1930	0.2557	51	Erlotinib (3.33)	0.0925	0.1191
26	PD-173074 (10.0)	0.1685	0.2224	52	NU-7441 (1.11)	0.0865	0.1110
27	AZD-8055 (0.04)	0.1576	0.2075	53	PFI-1 (10.0)	0.0849	0.1088
28	GSK-690693 (10.0)	0.1555	0.2047	54	SB-590885 (10.0)	0.0844	0.1081
29	Sorafenib (10.0)	0.1539	0.2025	55	CHIR-99021 (10.0)	0.0842	0.1078
30	Barasertib-HQPA (3.33)	0.1523	0.2003	56	Rucaparib (10.0)	0.0814	0.1041
31	GDC-0941 (1.11)	0.1386	0.1818	57	PD-184352 (1.11)	0.0814	0.1040
32	Bosutinib (3.33)	0.1356	0.1777	58	AZD-6482 (10.0)	0.0799	0.1020
33	Dacomitinib (10.0)	0.1332	0.1744	59	Roscovitine (10.0)	0.0778	0.0991
34	Palbociclib (3.33)	0.1285	0.1681	60	Linsitinib (10.0)	0.0771	0.0982
35	AZD-8055 (0.12)	0.1284	0.1679	61	Buparlisib (1.11)	0.0764	0.0972

Ek 4. (Devam)

62	KU-55933 (10.0)	0.0756	0.0961	79	Olaparib (10.0)	0.0307	0.0352
63	Ruxolitinib (10.0)	0.0723	0.0917	80	Sorafenib (3.33)	0.0288	0.0326
64	Vorinostat (3.33)	0.0699	0.0884	81	BX-795 (1.11)	0.0287	0.0325
65	Doramapimod (10.0)	0.0627	0.0786	82	IOX2 (0.37)	0.0279	0.0313
66	Geldanamycin (0.12)	0.0606	0.0757	83	VE-821 (10.0)	0.0266	0.0296
67	SB-216763 (10.0)	0.0605	0.0757	84	GDC-0068 (10.0)	0.0255	0.0281
68	Imatinib (10.0)	0.0553	0.0686	85	Afatinib (3.33)	0.0255	0.0281
69	Ibrutinib (10.0)	0.0552	0.0684	86	WZ-4002 (1.11)	0.0245	0.0267
70	GSK-1904529A (10.0)	0.0536	0.0663	87	XMD11-85H (10.0)	0.0244	0.0265
71	Osimertinib (0.37)	0.0495	0.0606	88	BMS-777607 (10.0)	0.0229	0.0246
72	Alpelisib (10.0)	0.0444	0.0538	89	ABT-737 (10.0)	0.0215	0.0226
73	UNC-0638 (10.0)	0.0434	0.0524	90	UNC-1215 (10.0)	0.0174	0.0170
74	Sirolimus (0.04)	0.0414	0.0497	91	ACY-1215 (3.33)	0.0133	0.0115
75	Dabrafenib (10.0)	0.0413	0.0495	92	Dabrafenib (3.33)	0.0131	0.0112
76	Motesanib (10.0)	0.0374	0.0443	93	Veliparib (10.0)	0.0131	0.0112
77	ZM-447439 (3.33)	0.0342	0.0399	94	Osimertinib (3.33)	0.0110	0.0083
78	Everolimus (10.0)	0.0325	0.0376	95	Resveratrol (10.0)	0.0048	0.0000

Ek 5. Akciğer Kanseri İçin Öklid Uzaklığı Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi (FDA onaylı ilaçlar mavi ile işaretlenmiştir)

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP	Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
12	Foretinib (1.11)	1.2199	0.4783	38	Bosutinib (10.0)	0.3660	0.1402
13	Tozasertib (10.0)	1.0999	0.4308	39	Foretinib (0.37)	0.3545	0.1356
14	Trametinib (10.0)	1.0362	0.4056	40	Sunitinib (10.0)	0.3541	0.1354
15	Entinostat (10.0)	0.9666	0.3780	41	Selumetinib (0.12)	0.3524	0.1348
16	Etoposide (10.0)	0.8833	0.3450	42	Lapatinib (3.33)	0.3257	0.1242
17	Nintedanib (10.0)	0.8154	0.3181	43	MK-2206 (10.0)	0.3246	0.1238
18	Nilotinib (10.0)	0.7869	0.3068	44	Entinostat (3.33)	0.3194	0.1217
19	OSI-027 (10.0)	0.7764	0.3027	45	HG-5-113-01 (1.11)	0.3179	0.1211
20	PLX-4720 (10.0)	0.7571	0.2950	46	Serdemetan (10.0)	0.3156	0.1202
21	AZD-7762 (1.11)	0.7294	0.2840	47	I-BET-762 (10.0)	0.3105	0.1182
22	Trametinib (0.04)	0.6907	0.2687	48	Dasatinib (0.37)	0.2728	0.1033
23	MK-1775 (3.33)	0.6633	0.2579	49	Erlotinib (10.0)	0.2701	0.1022
24	Selumetinib (10.0)	0.6378	0.2478	50	Gefitinib (10.0)	0.2698	0.1020
25	PD-0325901 (0.04)	0.6211	0.2412	51	SB-590885 (10.0)	0.2655	0.1004
26	Sorafenib (10.0)	0.5404	0.2092	52	Linsitinib (10.0)	0.2609	0.0985
27	Barasertib-HQPA (3.33)	0.5336	0.2065	53	PD-184352 (1.11)	0.2425	0.0913
28	GSK-690693 (10.0)	0.5062	0.1957	54	KU-55933 (10.0)	0.2403	0.0904
29	GDC-0941 (1.11)	0.4924	0.1902	55	AZD-6482 (10.0)	0.2354	0.0884
30	Bosutinib (3.33)	0.4516	0.1741	56	Buparlisib (1.11)	0.2308	0.0866
31	Dacomitinib (10.0)	0.4515	0.1740	57	CHIR-99021 (10.0)	0.2257	0.0846
32	AZD-8055 (0.12)	0.4308	0.1658	58	PFI-1 (10.0)	0.2248	0.0843
33	PD-173074 (10.0)	0.4279	0.1647	59	Vorinostat (3.33)	0.2184	0.0817
34	AZD-4547 (10.0)	0.4124	0.1585	60	Erlotinib (3.33)	0.2065	0.0770
35	HG-5-88-01 (10.0)	0.3910	0.1500	61	Roscovitine (10.0)	0.2038	0.0759
36	Palbociclib (3.33)	0.3748	0.1436	62	NU-7441 (1.11)	0.2010	0.0748
37	AZD-8055 (0.04)	0.3715	0.1424	63	Ruxolitinib (10.0)	0.1759	0.0649

Ek 5. (Devam)

64	Rucaparib (10.0)	0.1675	0.0615	80	Everolimus (10.0)	0.0781	0.0261
65	Doramapimod (10.0)	0.1659	0.0609	81	XMD11-85H (10.0)	0.0721	0.0238
66	Geldanamycin (0.12)	0.1591	0.0582	82	ABT-737 (10.0)	0.0695	0.0227
67	SB-216763 (10.0)	0.1551	0.0566	83	BX-795 (1.11)	0.0622	0.0198
68	Osimertinib (0.37)	0.1441	0.0523	84	Olaparib (10.0)	0.0606	0.0192
69	Ibrutinib (10.0)	0.1429	0.0518	85	GDC-0068 (10.0)	0.0605	0.0192
70	Imatinib (10.0)	0.1272	0.0456	86	Sorafenib (3.33)	0.0603	0.0191
71	Sirolimus (0.04)	0.1207	0.0430	87	WZ-4002 (1.11)	0.0570	0.0178
72	UNC-0638 (10.0)	0.1066	0.0375	88	Afatinib (3.33)	0.0556	0.0172
73	Dabrafenib (10.0)	0.1040	0.0364	89	UNC-1215 (10.0)	0.0515	0.0156
74	VE-821 (10.0)	0.1016	0.0354	90	BMS-777607 (10.0)	0.0484	0.0144
75	GSK-1904529A (10.0)	0.0949	0.0328	91	Dabrafenib (3.33)	0.0289	0.0067
76	Alpelisib (10.0)	0.0936	0.0323	92	ACY-1215 (3.33)	0.0288	0.0066
77	ZM-447439 (3.33)	0.0918	0.0316	93	Osimertinib (3.33)	0.0259	0.0055
78	IOX2 (0.37)	0.0918	0.0316	94	Veliparib (10.0)	0.0237	0.0046
79	Motesanib (10.0)	0.0856	0.0291	95	Resveratrol (10.0)	0.0121	0.0000

Ek 6. Akciğer Kanseri İçin Manhattan Uzaklığı Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi (FDA onaylı ilaçlar mavi ile işaretlenmiştir)

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP	Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
11	NVP-BEZ235 (3.33)	3.7333	0.4828	37	Sunitinib (10.0)	1.2663	0.1620
12	Foretinib (1.11)	3.5853	0.4636	38	Bosutinib (10.0)	1.2446	0.1592
13	Trametinib (10.0)	3.2994	0.4264	39	I-BET-762 (10.0)	1.2085	0.1545
14	Tozasertib (10.0)	3.2371	0.4183	40	Lapatinib (3.33)	1.1949	0.1527
15	Etoposide (10.0)	2.8803	0.3719	41	MK-2206 (10.0)	1.1921	0.1524
16	Entinostat (10.0)	2.7819	0.3591	42	Entinostat (3.33)	1.0474	0.1336
17	Nintedanib (10.0)	2.6873	0.3468	43	HG-5-113-01 (1.11)	1.0452	0.1333
18	AZD-7762 (1.11)	2.3274	0.3000	44	Serdemetan (10.0)	1.0037	0.1279
19	Trametinib (0.04)	2.2042	0.2840	45	Selumetinib (0.12)	0.9538	0.1214
20	Selumetinib (10.0)	2.1874	0.2818	46	PD-173074 (10.0)	0.9319	0.1185
21	OSI-027 (10.0)	2.1488	0.2768	47	AZD-8055 (0.04)	0.9136	0.1162
22	MK-1775 (3.33)	2.0897	0.2691	48	AZD-6482 (10.0)	0.8519	0.1081
23	Nilotinib (10.0)	1.9158	0.2465	49	PFI-1 (10.0)	0.8277	0.1050
24	Sorafenib (10.0)	1.9134	0.2462	50	PD-184352 (1.11)	0.8168	0.1036
25	PLX-4720 (10.0)	1.8989	0.2443	51	Linsitinib (10.0)	0.7900	0.1001
26	GDC-0941 (1.11)	1.7971	0.2310	52	KU-55933 (10.0)	0.7835	0.0992
27	GSK-690693 (10.0)	1.7470	0.2245	53	SB-590885 (10.0)	0.7834	0.0992
28	PD-0325901 (0.04)	1.6830	0.2162	54	Buparlisib (1.11)	0.7571	0.0958
29	Barasertib-HQPA (3.33)	1.6613	0.2134	55	Gefitinib (10.0)	0.7541	0.0954
30	Dacomitinib (10.0)	1.5552	0.1996	56	Vorinostat (3.33)	0.7512	0.0950
31	AZD-8055 (0.12)	1.5176	0.1947	57	CHIR-99021 (10.0)	0.6945	0.0877
32	AZD-4547 (10.0)	1.4078	0.1804	58	NU-7441 (1.11)	0.6909	0.0872
33	Bosutinib (3.33)	1.3937	0.1786	59	Dasatinib (0.37)	0.6473	0.0815
34	Foretinib (0.37)	1.3553	0.1736	60	Roscovitine (10.0)	0.6122	0.0770
35	HG-5-88-01 (10.0)	1.3150	0.1684	61	Doramapimod (10.0)	0.5640	0.0707
36	Palbociclib (3.33)	1.2906	0.1652	62	Erlotinib (3.33)	0.5268	0.0659

Ek 6. (Devam)

63	SB-216763 (10.0)	0.5038	0.0629	80	BX-795 (1.11)	0.2044	0.0240
64	Sirolimus (0.04)	0.4976	0.0621	81	GSK-1904529A (10.0)	0.1946	0.0227
65	Osimertinib (0.37)	0.4844	0.0604	82	XMD11-85H (10.0)	0.1879	0.0218
66	Erlotinib (10.0)	0.4608	0.0573	83	IOX2 (0.37)	0.1870	0.0217
67	Ibrutinib (10.0)	0.4588	0.0570	84	Sorafenib (3.33)	0.1847	0.0214
68	Ruxolitinib (10.0)	0.4348	0.0539	85	UNC-1215 (10.0)	0.1840	0.0213
69	Geldanamycin (0.12)	0.4195	0.0519	86	GDC-0068 (10.0)	0.1724	0.0198
70	Imatinib (10.0)	0.3636	0.0447	87	Olaparib (10.0)	0.1548	0.0175
71	ZM-447439 (3.33)	0.3617	0.0444	88	WZ-4002 (1.11)	0.1382	0.0153
72	Rucaparib (10.0)	0.3531	0.0433	89	Afatinib (3.33)	0.1152	0.0124
73	VE-821 (10.0)	0.3507	0.0430	90	BMS-777607 (10.0)	0.1144	0.0122
74	UNC-0638 (10.0)	0.3390	0.0415	91	ACY-1215 (3.33)	0.0716	0.0067
75	Dabrafenib (10.0)	0.2945	0.0357	92	Dabrafenib (3.33)	0.0588	0.0050
76	Alpelisib (10.0)	0.2868	0.0347	93	Osimertinib (3.33)	0.0444	0.0032
77	Everolimus (10.0)	0.2672	0.0321	94	Veliparib (10.0)	0.0440	0.0031
78	Motesanib (10.0)	0.2456	0.0293	95	Resveratrol (10.0)	0.0202	0.0000
79	ABT-737 (10.0)	0.2131	0.0251				

Ek 7. Akciğer Kanseri İçin Canberra Uzaklığı Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi (FDA onaylı ilaçlar mavi ile işaretlenmiştir)

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP	Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
10	Mocetinostat (10.0)	0.3514	0.4709	36	Selumetinib (0.12)	0.1207	0.1574
11	Crizotinib (10.0)	0.3288	0.4402	37	Bosutinib (10.0)	0.1198	0.1562
12	Foretinib (1.11)	0.3248	0.4347	38	AZD-4547 (10.0)	0.1196	0.1560
13	Trametinib (10.0)	0.2773	0.3702	39	HG-5-113-01 (1.11)	0.1191	0.1552
14	Tozasertib (10.0)	0.2738	0.3655	40	HG-5-88-01 (10.0)	0.1187	0.1547
15	Entinostat (10.0)	0.2643	0.3525	41	Erlotinib (10.0)	0.1179	0.1536
16	Etoposide (10.0)	0.2475	0.3297	42	Sunitinib (10.0)	0.1175	0.1530
17	OSI-027 (10.0)	0.2275	0.3025	43	Entinostat (3.33)	0.1116	0.1450
18	Nilotinib (10.0)	0.2271	0.3020	44	I-BET-762 (10.0)	0.1086	0.1409
19	PD-0325901 (0.04)	0.2203	0.2927	45	Lapatinib (3.33)	0.1083	0.1405
20	Trametinib (0.04)	0.2137	0.2838	46	Gefitinib (10.0)	0.1059	0.1373
21	AZD-7762 (1.11)	0.2089	0.2772	47	Serdemetan (10.0)	0.1053	0.1365
22	PLX-4720 (10.0)	0.2073	0.2751	48	Dasatinib (0.37)	0.1044	0.1352
23	Nintedanib (10.0)	0.1939	0.2569	49	Foretinib (0.37)	0.0986	0.1275
24	MK-1775 (3.33)	0.1938	0.2568	50	MK-2206 (10.0)	0.0934	0.1203
25	Selumetinib (10.0)	0.1930	0.2557	51	Erlotinib (3.33)	0.0925	0.1191
26	PD-173074 (10.0)	0.1685	0.2224	52	NU-7441 (1.11)	0.0865	0.1110
27	AZD-8055 (0.04)	0.1576	0.2075	53	PFI-1 (10.0)	0.0849	0.1088
28	GSK-690693 (10.0)	0.1555	0.2047	54	SB-590885 (10.0)	0.0844	0.1081
29	Sorafenib (10.0)	0.1539	0.2025	55	CHIR-99021 (10.0)	0.0842	0.1078
30	Barasertib-HQPA (3.33)	0.1523	0.2004	56	Rucaparib (10.0)	0.0814	0.1041
31	GDC-0941 (1.11)	0.1386	0.1818	57	PD-184352 (1.11)	0.0814	0.1040
32	Bosutinib (3.33)	0.1356	0.1777	58	AZD-6482 (10.0)	0.0799	0.1020
33	Dacomitinib (10.0)	0.1332	0.1744	59	Roscovitine (10.0)	0.0778	0.0991
34	Palbociclib (3.33)	0.1285	0.1681	60	Linsitinib (10.0)	0.0771	0.0982
35	AZD-8055 (0.12)	0.1284	0.1679	61	Buparlisib (1.11)	0.0764	0.0972

Ek 7. (Devam)

62	KU-55933 (10.0)	0.0756	0.0961	79	Olaparib (10.0)	0.0307	0.0352
63	Ruxolitinib (10.0)	0.0723	0.0917	80	Sorafenib (3.33)	0.0288	0.0326
64	Vorinostat (3.33)	0.0699	0.0884	81	BX-795 (1.11)	0.0287	0.0325
65	Doramapimod (10.0)	0.0627	0.0786	82	IOX2 (0.37)	0.0279	0.0313
66	Geldanamycin (0.12)	0.0606	0.0757	83	VE-821 (10.0)	0.0266	0.0296
67	SB-216763 (10.0)	0.0605	0.0757	84	GDC-0068 (10.0)	0.0255	0.0281
68	Imatinib (10.0)	0.0553	0.0686	85	Afatinib (3.33)	0.0255	0.0281
69	Ibrutinib (10.0)	0.0552	0.0684	86	WZ-4002 (1.11)	0.0245	0.0267
70	GSK-1904529A (10.0)	0.0536	0.0663	87	XMD11-85H (10.0)	0.0244	0.0265
71	Osimertinib (0.37)	0.0495	0.0606	88	BMS-777607 (10.0)	0.0229	0.0246
72	Alpelisib (10.0)	0.0444	0.0538	89	ABT-737 (10.0)	0.0215	0.0226
73	UNC-0638 (10.0)	0.0434	0.0524	90	UNC-1215 (10.0)	0.0174	0.0170
74	Sirolimus (0.04)	0.0414	0.0497	91	ACY-1215 (3.33)	0.0133	0.0115
75	Dabrafenib (10.0)	0.0413	0.0495	92	Dabrafenib (3.33)	0.0131	0.0112
76	Motesanib (10.0)	0.0374	0.0443	93	Veliparib (10.0)	0.0131	0.0112
77	ZM-447439 (3.33)	0.0342	0.0399	94	Osimertinib (3.33)	0.0110	0.0083
78	Everolimus (10.0)	0.0325	0.0376	95	Resveratrol (10.0)	0.0048	0.0000

Ek 8. Meme Kanseri İçin En Kısa Yol Uzaklığı Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi (FDA onaylı ilaçlar mavi ile işaretlenmiştir)

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP	Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
39	OSI-930 (10.0)	0.8947	0.4829	66	Fluorouracil (10.0)	0.6575	0.3445
40	Romidepsin (0.04)	0.8888	0.4794	67	Withaferin-a (1.11)	0.6518	0.3412
41	Entinostat (3.33)	0.8674	0.4670	68	Carfilzomib (0.04)	0.6507	0.3405
42	Osimertinib (10.0)	0.8599	0.4626	69	Crizotinib (10.0)	0.6466	0.3381
43	GDC-0980 (1.11)	0.8523	0.4581	70	AZD-8055 (0.12)	0.6459	0.3377
44	Bortezomib (0.04)	0.8521	0.4580	71	Bortezomib (10.0)	0.6347	0.3312
45	Digoxin (0.37)	0.8353	0.4482	72	Imiquimod (10.0)	0.6320	0.3296
46	Buparlisib (1.11)	0.8203	0.4395	73	SN-38 (0.04)	0.6260	0.3261
47	TPCA-1 (10.0)	0.8156	0.4367	74	Camptothecin (0.37)	0.6250	0.3255
48	PI-103 (10.0)	0.8088	0.4327	75	Staurosporine (10.0)	0.6192	0.3221
49	torin-2 (0.37)	0.7921	0.4230	76	Sulforaphane (10.0)	0.6131	0.3186
50	Merbarone (10.0)	0.7832	0.4178	77	Mitoxantrone (0.04)	0.6045	0.3135
51	Epirubicin (3.33)	0.7702	0.4102	78	Salvinorin-a (10.0)	0.5979	0.3097
52	SNX-2112 (10.0)	0.7669	0.4083	79	Refametinib (10.0)	0.5934	0.3070
53	Artesunate (10.0)	0.7565	0.4022	80	Pevonedistat (1.11)	0.5884	0.3041
54	Tacedinaline (10.0)	0.7547	0.4012	81	SU-11274 (10.0)	0.5825	0.3007
55	MG-132 (20.0)	0.7545	0.4011	82	Daunorubicin (0.37)	0.5823	0.3006
56	Chloroquine (10.0)	0.7519	0.3995	83	Dabrafenib (10.0)	0.5802	0.2994
57	Tozasertib (10.0)	0.7514	0.3992	84	Gemcitabine (1.11)	0.5754	0.2966
58	GDC-0941 (1.11)	0.7268	0.3849	85	Tanespimycin (10.0)	0.5753	0.2965
59	Bazedoxifene (0.04)	0.7214	0.3817	86	SN-38 (0.37)	0.5700	0.2934
60	I-BET-762 (10.0)	0.6771	0.3559	87	Homoharringtonine (0.04)	0.5696	0.2932
61	Pevonedistat (3.33)	0.6760	0.3553	88	Quizartinib (10.0)	0.5643	0.2901
62	Belinostat (10.0)	0.6656	0.3492	89	Indibulin (3.33)	0.5636	0.2897
63	Etoposide (10.0)	0.6644	0.3485	90	Epothilone-b (0.04)	0.5625	0.2890
64	Fulvestrant (1.11)	0.6597	0.3457	91	Azacytidine (10.0)	0.5490	0.2812
65	BIIB-021 (0.37)	0.6580	0.3447	92	PHA-767491 (1.11)	0.5473	0.2802

Ek 8. (Devam)

93	AZD-7762 (10.0)	0.5469	0.2799	121	AT7867 (10.0)	0.4553	0.2265
94	Fulvestrant (0.04)	0.5393	0.2755	122	AGI-5198 (10.0)	0.4548	0.2262
95	Afatinib (10.0)	0.5373	0.2743	123	Alvespimycin (0.37)	0.4536	0.2255
96	Curcumin (10.0)	0.5295	0.2698	124	JNK-9L (0.37)	0.4531	0.2252
97	NVP-AUY922 (0.04)	0.5279	0.2688	125	Griseofulvin (10.0)	0.4488	0.2227
98	Podophyllotoxin (1.11)	0.5256	0.2675	126	BX-795 (10.0)	0.4385	0.2167
99	Ponatinib (1.11)	0.5184	0.2633	127	KIN001-244 (10.0)	0.4313	0.2125
100	Floxuridine (10.0)	0.5153	0.2615	128	Palbociclib (3.33)	0.4293	0.2113
101	Voxtalib (10.0)	0.5102	0.2585	129	Linsitinib (10.0)	0.4292	0.2113
102	CX-5461 (10.0)	0.5057	0.2559	130	LY-294002 (10.0)	0.4289	0.2111
103	AZD-4547 (10.0)	0.5049	0.2555	131	Tretinoin (3.0)	0.4264	0.2096
104	AZD-8055 (0.37)	0.4914	0.2475	132	Bardoxolone-methyl (0.37)	0.4255	0.2091
105	Danuserib (10.0)	0.4871	0.2451	133	Tamoxifen (10.0)	0.4244	0.2085
106	Bosutinib (10.0)	0.4855	0.2441	134	Taselisib (3.33)	0.4214	0.2067
107	Camptothecin (0.04)	0.4827	0.2425	135	NVP-BEZ235 (0.37)	0.4206	0.2062
108	AT-13387 (0.37)	0.4821	0.2421	136	Idelalisib (10.0)	0.4181	0.2048
109	Dacinostat (0.04)	0.4808	0.2414	137	NU-7441 (10.0)	0.4110	0.2006
110	Irinotecan (10.0)	0.4801	0.2410	138	Alisertib (0.37)	0.4100	0.2001
111	Gemcitabine (0.12)	0.4795	0.2406	139	PFI-1 (3.33)	0.4072	0.1984
112	Doxorubicin (0.04)	0.4781	0.2398	140	MK-2206 (10.0)	0.4033	0.1962
113	Etoposide (1.11)	0.4738	0.2373	141	AZD-8931 (10.0)	0.4011	0.1949
114	MK-2206 (3.33)	0.4729	0.2368	142	Clofarabine (10.0)	0.3961	0.1919
115	Lestaurtinib (1.11)	0.4695	0.2348	143	Cefoperazone (10.0)	0.3933	0.1903
116	AVL-292 (10.0)	0.4677	0.2338	144	Avagacestat (10.0)	0.3892	0.1879
117	Imatinib (10.0)	0.4664	0.2330	145	Bicalutamide (10.0)	0.3853	0.1857
118	Mitomycin-c (0.04)	0.4631	0.2310	146	Tranlycypromine (10.0)	0.3841	0.1850
119	Pelitinib (10.0)	0.4612	0.2300	147	Andrographolide (10.0)	0.3841	0.1850
120	KU-55933 (10.0)	0.4568	0.2274	148	Menadione (10.0)	0.3825	0.1840

Ek 8. (Devam)

149	Raloxifene (0.04)	0.3818	0.1836	177	Melatonin (10.0)	0.3222	0.1489
150	Zidovudine (10.0)	0.3806	0.1829	178	CX-4945 (10.0)	0.3161	0.1453
151	Thioridazine (10.0)	0.3744	0.1793	179	Cladribine (1.11)	0.3146	0.1444
152	Docetaxel (0.37)	0.3728	0.1784	180	ZSTK-474 (3.33)	0.3132	0.1436
153	Hydroxyurea (10.0)	0.3724	0.1781	181	PHA-793887 (1.11)	0.3079	0.1405
154	Cabozantinib (10.0)	0.3710	0.1773	182	Serdemetan (10.0)	0.3077	0.1404
155	NVP-BEZ235 (1.11)	0.3695	0.1764	183	MLN-8054 (1.11)	0.3069	0.1399
156	PD-0325901 (10.0)	0.3692	0.1763	184	Foretinib (3.33)	0.3058	0.1393
157	Palbociclib (1.11)	0.3682	0.1757	185	Erlotinib (10.0)	0.3048	0.1387
158	Dolastatin-10 (0.04)	0.3659	0.1743	186	Tandutinib (10.0)	0.3035	0.1379
159	Tivozanib (0.37)	0.3574	0.1694	187	Y-39983 (10.0)	0.3024	0.1373
160	Resveratrol (10.0)	0.3564	0.1688	188	NPK76-II-72-1 (10.0)	0.3023	0.1372
161	Selumetinib (10.0)	0.3537	0.1672	189	Ubenimex (10.0)	0.3023	0.1372
162	Nimesulide (10.0)	0.3525	0.1665	190	Troglitazone (10.0)	0.3010	0.1365
163	Toremifene (10.0)	0.3525	0.1665	191	Amonafide (1.11)	0.2994	0.1356
164	Niclosamide (1.11)	0.3516	0.1660	192	Norfloxacin (10.0)	0.2984	0.1350
165	Genistein (10.0)	0.3504	0.1653	193	Sarsagenin (4.8)	0.2981	0.1348
166	QL-X-138 (10.0)	0.3485	0.1642	194	Cediranib (10.0)	0.2978	0.1346
167	NVP-BHG712 (10.0)	0.3475	0.1636	195	Fludarabine-phosphate (0.12)	0.2964	0.1338
168	Colchicine (0.04)	0.3461	0.1628	196	Dexamethasone (10.0)	0.2962	0.1337
169	Luteolin (10.0)	0.3450	0.1622	197	Noscapine (10.0)	0.2953	0.1331
170	ASC-J9 (3.33)	0.3441	0.1616	198	Enzastaurin (10.0)	0.2908	0.1305
171	Canertinib (10.0)	0.3375	0.1578	199	Radicol (0.04)	0.2886	0.1292
172	Docetaxel (0.04)	0.3333	0.1553	200	WYE-125132 (0.37)	0.2879	0.1288
173	Tivozanib (1.11)	0.3305	0.1537	201	GDC-0068 (10.0)	0.2869	0.1282
174	Idelalisib (3.33)	0.3286	0.1526	202	Lapatinib (10.0)	0.2855	0.1274
175	KIN001-260 (10.0)	0.3246	0.1502	203	PD-153035 (3.33)	0.2838	0.1264
176	Tozasertib (1.11)	0.3238	0.1498	204	Cepharanthine (3.33)	0.2835	0.1263

Ek 8. (Devam)

205	NVP-TAE226 (0.37)	0.2812	0.1249	233	Apabetalone (10.0)	0.2437	0.1030
206	BI-2536 (0.37)	0.2799	0.1242	234	Metformin (10.0)	0.2417	0.1019
207	Celastrol (1.11)	0.2790	0.1236	235	FK-866 (0.04)	0.2416	0.1018
208	PIK-93 (10.0)	0.2786	0.1234	236	Miltefosine (10.0)	0.2413	0.1017
209	Temsirolimus (0.37)	0.2746	0.1210	237	Alpelisib (10.0)	0.2386	0.1001
210	Cabozantinib (3.33)	0.2735	0.1204	238	Bexarotene (10.0)	0.2371	0.0992
211	Forskolin (10.0)	0.2693	0.1180	239	Golvatinib (10.0)	0.2356	0.0983
212	Sorafenib (3.33)	0.2669	0.1166	240	Mycophenolic-acid (0.37)	0.2347	0.0978
213	Pazopanib (10.0)	0.2656	0.1158	241	Trifluoperazine (10.0)	0.2342	0.0975
214	Ebselen (10.0)	0.2643	0.1151	242	ABT-737 (10.0)	0.2292	0.0946
215	TAK-715 (10.0)	0.2641	0.1149	243	Mercaptopurine (3.33)	0.2286	0.0942
216	Roscovitine (10.0)	0.2630	0.1143	244	Loratadine (10.0)	0.2271	0.0934
217	Dehydroepiandrosterone (10.0)	0.2607	0.1129	245	Ursolic-acid (10.0)	0.2260	0.0927
218	Dacomitinib (10.0)	0.2604	0.1128	246	PLX-4720 (10.0)	0.2246	0.0919
219	AZD-7762 (3.33)	0.2583	0.1116	247	Enoxolone (10.0)	0.2214	0.0900
220	LDN-193189 (1.11)	0.2578	0.1113	248	Mefloquine (10.0)	0.2178	0.0879
221	Talazoparib (3.33)	0.2578	0.1113	249	Olaparib (10.0)	0.2167	0.0873
222	Rosiglitazone (10.0)	0.2554	0.1098	250	Metronidazole (10.0)	0.2157	0.0867
223	Licochalcone-a (10.0)	0.2541	0.1091	251	Capsaicin (10.0)	0.2154	0.0865
224	GSK-429286A (10.0)	0.2541	0.1091	252	ZSTK-474 (10.0)	0.2149	0.0862
225	Vorinostat (3.33)	0.2501	0.1068	253	Primaquine (10.0)	0.2120	0.0845
226	IOX2 (1.11)	0.2492	0.1062	254	3-deazaadenosine (0.12)	0.2046	0.0802
227	2-methoxyestradiol (3.33)	0.2484	0.1058	255	Letrozole (0.04)	0.2019	0.0786
228	Venetoclax (10.0)	0.2482	0.1057	256	JNJ-38877605 (10.0)	0.1987	0.0768
229	Nilotinib (10.0)	0.2481	0.1056	257	Doramapimod (10.0)	0.1980	0.0764
230	Paclitaxel (0.04)	0.2480	0.1056	258	Phenformin (10.0)	0.1977	0.0762
231	Pilaralisib (10.0)	0.2469	0.1049	259	Lonafarnib (0.04)	0.1976	0.0761
232	Celecoxib (10.0)	0.2449	0.1038	260	ASA-404 (10.0)	0.1953	0.0748

Ek 8. (Devam)

261	Chlorambucil (10.0)	0.1943	0.0742	289	Afatinib (3.33)	0.1668	0.0582
262	Estradiol (10.0)	0.1940	0.0740	290	GW-843682X (0.37)	0.1667	0.0581
263	FR-180204 (10.0)	0.1938	0.0739	291	PD-173074 (10.0)	0.1664	0.0579
264	Nelarabine (10.0)	0.1923	0.0731	292	Aspirin (10.0)	0.1648	0.0570
265	Lenalidomide (10.0)	0.1920	0.0729	293	Finasteride (10.0)	0.1624	0.0556
266	A-769662 (10.0)	0.1916	0.0727	294	Betulinic-acid (10.0)	0.1624	0.0556
267	Honokiol (10.0)	0.1915	0.0726	295	Quercetin (10.0)	0.1609	0.0547
268	Leflunomide (10.0)	0.1905	0.0720	296	Alectinib (10.0)	0.1602	0.0543
269	Dasatinib (10.0)	0.1889	0.0711	297	PD-0325901 (1.11)	0.1591	0.0537
270	GDC-0068 (1.11)	0.1887	0.0709	298	Fingolimod (3.33)	0.1580	0.0530
271	Ibrutinib (10.0)	0.1885	0.0708	299	Pterostilbene (10.0)	0.1572	0.0526
272	ACY-1215 (3.33)	0.1800	0.0659	300	Salirasib (10.0)	0.1557	0.0517
273	Imexon (10.0)	0.1795	0.0656	301	Arglabin (3.33)	0.1552	0.0514
274	SB-590885 (10.0)	0.1761	0.0636	302	AICA-ribonucleotide (10.0)	0.1544	0.0509
275	Diethylstilbestrol (3.33)	0.1760	0.0636	303	Verapamil (10.0)	0.1544	0.0509
276	AGI-6780 (3.33)	0.1750	0.0629	304	KIN001-266 (10.0)	0.1528	0.0500
277	Formestane (10.0)	0.1742	0.0625	305	Indomethacin (10.0)	0.1520	0.0495
278	Ciprofloxacin (10.0)	0.1741	0.0624	306	NSC-4644 (4.52)	0.1513	0.0492
279	PF-562271 (3.33)	0.1729	0.0617	307	Tacalcitol 0.04)	0.1513	0.0491
280	Temozolomide (10.0)	0.1728	0.0617	308	Amuvatinib (1.11)	0.1502	0.0485
281	BIX-02189 (10.0)	0.1726	0.0616	309	Crizotinib (3.33)	0.1482	0.0473
282	TWS-119 (10.0)	0.1719	0.0611	310	Chrysin (10.0)	0.1471	0.0467
283	Naproxen (10.0)	0.1711	0.0607	311	Trametinib (10.0)	0.1463	0.0462
284	CPI-613 (10.0)	0.1696	0.0598	312	Midostaurin (0.37)	0.1462	0.0462
285	Semaxanib (1.11)	0.1688	0.0593	313	Navitoclax (10.0)	0.1440	0.0449
286	BX-912 (10.0)	0.1683	0.0591	314	AS-601245 (1.11)	0.1419	0.0437
287	Novobiocin (10.0)	0.1675	0.0586	315	Nintedanib (10.0)	0.1412	0.0433
288	Cytarabine (1.11)	0.1674	0.0585	316	AZD-6482 (10.0)	0.1404	0.0428

Ek 8. (Devam)

317	Masitinib (10.0)	0.1384	0.0416	332	Sirolimus (0.04)	0.1001	0.0193
318	Vismodegib (10.0)	0.1378	0.0413	333	Gefitinib (3.33)	0.0984	0.0183
319	Motesanib (10.0)	0.1356	0.0400	334	Erlotinib (0.12)	0.0983	0.0182
320	Geldanamycin (0.04)	0.1335	0.0387	335	Gefitinib (10.0)	0.0932	0.0153
321	GDC-0941 (0.37)	0.1227	0.0325	336	Enoxacin (10.0)	0.0928	0.0150
322	Disulfiram (0.12)	0.1226	0.0324	337	Elesclomol (0.04)	0.0909	0.0139
323	Hydrocortisone (10.0)	0.1213	0.0316	338	Rucaparib (3.33)	0.0858	0.0109
324	SB-216763 (10.0)	0.1168	0.0290	339	Dasatinib (1.11)	0.0858	0.0109
325	Orlistat (10.0)	0.1165	0.0289	340	OSI-027 (1.11)	0.0803	0.0077
326	KIN001-270 (10.0)	0.1164	0.0288	341	Veliparib (10.0)	0.0784	0.0066
327	Haloperidol (10.0)	0.1144	0.0276	342	Levofloxacin (10.0)	0.0778	0.0062
328	Ruxolitinib (10.0)	0.1134	0.0270	343	PD-184352 (10.0)	0.0731	0.0035
329	Cholic-acid (10.0)	0.1104	0.0253	344	CHIR-99021 (10.0)	0.0698	0.0016
330	Valproic-acid (10.0)	0.1047	0.0219	345	LY-2334737 (0.37)	0.0671	0.0000
331	Mitomycin-c (0.12)	0.1045	0.0218				

Ek 9. Meme Kanseri İçin Ağırlıklandırılmış Jaccard Uzaklığı Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi (FDA onaylı ilaçlar mavi ile işaretlenmiştir)

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP	Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
32	GSK-1059615 (10.0)	0.4249	0.4570	59	Daunorubicin (0.37)	0.3175	0.3366
33	LCL-161 (10.0)	0.4243	0.4563	60	Staurosporine (10.0)	0.3144	0.3330
34	Sunitinib (10.0)	0.4233	0.4552	61	BIIB-021 (0.37)	0.3122	0.3306
35	Belinostat (0.12)	0.4204	0.4520	62	PI-103 (10.0)	0.3102	0.3283
36	Lasalocid (3.33)	0.4061	0.4359	63	Buparlisib (1.11)	0.3085	0.3265
37	Bortezomib (0.04)	0.3999	0.4290	64	Imiquimod (10.0)	0.3085	0.3265
38	Epirubicin (3.33)	0.3970	0.4257	65	Chloroquine (10.0)	0.3065	0.3242
39	Digoxin (0.37)	0.3873	0.4148	66	Pevonedistat (1.11)	0.3038	0.3212
40	Inosine (10.0)	0.3826	0.4096	67	GDC-0941 (1.11)	0.3029	0.3202
41	OSI-930 (10.0)	0.3813	0.4081	68	SN-38 (0.37)	0.2940	0.3102
42	MG-132 (20.0)	0.3805	0.4072	69	Bortezomib (10.0)	0.2939	0.3100
43	Vandetanib (10.0)	0.3714	0.3970	70	PHA-767491 (1.11)	0.2877	0.3031
44	GDC-0980 (1.11)	0.3691	0.3944	71	Voxtalisib (10.0)	0.2785	0.2928
45	Osimertinib (10.0)	0.3677	0.3928	72	Fulvestrant (1.11)	0.2751	0.2890
46	Entinostat (3.33)	0.3669	0.3920	73	Dacinostat (0.04)	0.2686	0.2817
47	SNX-2112 (10.0)	0.3625	0.3870	74	AZD-8055 (0.12)	0.2658	0.2785
48	Tacedinaline (10.0)	0.3598	0.3840	75	Carfilzomib (0.04)	0.2647	0.2773
49	TPCA-1 (10.0)	0.3546	0.3781	76	Podophyllotoxin (1.11)	0.2619	0.2742
50	Pevonedistat (3.33)	0.3492	0.3721	77	I-BET-762 (10.0)	0.2610	0.2732
51	Mepacrine (3.33)	0.3451	0.3675	78	Epothilone-b (0.04)	0.2567	0.2684
52	Camptothecin (0.37)	0.3405	0.3624	79	Bazedoxifene (0.04)	0.2561	0.2677
53	Merbarone (10.0)	0.3265	0.3466	80	Ponatinib (1.11)	0.2553	0.2668
54	Tozasertib (10.0)	0.3214	0.3409	81	Tanespimycin (10.0)	0.2542	0.2655
55	Artesunate (10.0)	0.3211	0.3406	82	Fluorouracil (10.0)	0.2538	0.2652
56	Torin-2 (0.37)	0.3207	0.3401	83	Withaferin-a (1.11)	0.2511	0.2621
57	Homoharringtonine (0.04)	0.3194	0.3387	84	Crizotinib (10.0)	0.2454	0.2557
58	Belinostat (10.0)	0.3178	0.3369	85	Refametinib (10.0)	0.2452	0.2554

Ek 9. (Devam)

86	Indibulin (3.33)	0.2446	0.2548	114	Dolastatin-10 (0.04)	0.1941	0.1981
87	Gemcitabine (1.11)	0.2437	0.2537	115	Taselisib (3.33)	0.1910	0.1947
88	Etoposide (10.0)	0.2432	0.2532	116	Lestaurtinib (1.11)	0.1884	0.1917
89	Alvespimycin (0.37)	0.2411	0.2509	117	Bardoxolone-methyl (0.37)	0.1813	0.1837
90	Salvinorin-a (10.0)	0.2409	0.2506	118	Idelalisib (10.0)	0.1788	0.1810
91	Camptothecin (0.04)	0.2371	0.2464	119	Bicalutamide (10.0)	0.1785	0.1806
92	AT-13387 (0.37)	0.2348	0.2437	120	Danuserib (10.0)	0.1759	0.1777
93	SN-38 (0.04)	0.2340	0.2429	121	Doxorubicin (0.04)	0.1739	0.1755
94	Dabrafenib (10.0)	0.2256	0.2334	122	Mitomycin-c (0.04)	0.1736	0.1751
95	Sulforaphane (10.0)	0.2243	0.2320	123	Irinotecan (10.0)	0.1720	0.1733
96	Azacytidine (10.0)	0.2231	0.2307	124	Etoposide (1.11)	0.1708	0.1720
97	NVP-AUY922 (0.04)	0.2229	0.2304	125	AVL-292 (10.0)	0.1693	0.1703
98	AGI-5198 (10.0)	0.2225	0.2300	126	AZD-7762 (10.0)	0.1678	0.1686
99	AZD-8055 (0.37)	0.2211	0.2284	127	JNK-9L (0.37)	0.1648	0.1653
100	SU-11274 (10.0)	0.2207	0.2280	128	KU-55933 (10.0)	0.1646	0.1650
101	Imatinib (10.0)	0.2205	0.2278	129	Griseofulvin (10.0)	0.1645	0.1649
102	Quizartinib (10.0)	0.2154	0.2221	130	CX-5461 (10.0)	0.1640	0.1644
103	LY-294002 (10.0)	0.2153	0.2219	131	Clofarabine (10.0)	0.1634	0.1638
104	MK-2206 (3.33)	0.2151	0.2216	132	Docetaxel (0.37)	0.1620	0.1621
105	AT7867 (10.0)	0.2111	0.2172	133	Mitoxantrone (0.04)	0.1614	0.1615
106	Floxuridine (10.0)	0.2106	0.2166	134	KIN001-244 (10.0)	0.1601	0.1600
107	Gemcitabine (0.12)	0.2092	0.2151	135	Linsitinib (10.0)	0.1597	0.1595
108	Tretinoin (3.0)	0.2080	0.2137	136	QL-X-138 (10.0)	0.1560	0.1554
109	AZD-4547 (10.0)	0.2052	0.2105	137	Avagacestat (10.0)	0.1548	0.1541
110	Fulvestrant (0.04)	0.2051	0.2105	138	NVP-BEZ235 (0.37)	0.1537	0.1529
111	Pelitinib (10.0)	0.1968	0.2011	139	NVP-BEZ235 (1.11)	0.1534	0.1525
112	Afatinib (10.0)	0.1965	0.2008	140	Tranilcypromine (10.0)	0.1525	0.1515
113	Bosutinib (10.0)	0.1943	0.1984	141	MK-2206 (10.0)	0.1520	0.1509

Ek 9. (Devam)

142	Genistein (10.0)	0.1513	0.1502	170	Cabozantinib (10.0)	0.1240	0.1196
143	Paclitaxel (0.04)	0.1458	0.1440	171	Serdemetan (10.0)	0.1240	0.1195
144	Tamoxifen (10.0)	0.1451	0.1432	172	ASC-J9 (3.33)	0.1226	0.1180
145	BX-795 (10.0)	0.1416	0.1392	173	Tivozanib (1.11)	0.1215	0.1168
146	Menadione (10.0)	0.1410	0.1386	174	Niclosamide (1.11)	0.1206	0.1157
147	Idelalisib (3.33)	0.1404	0.1379	175	Enzastaurin (10.0)	0.1201	0.1152
148	Curcumin (10.0)	0.1391	0.1364	176	Fludarabine-phosphate (0.12)	0.1186	0.1135
149	Andrographolide (10.0)	0.1386	0.1359	177	Alisertib (0.37)	0.1178	0.1125
150	Sarsagenin (4.8)	0.1372	0.1343	178	Melatonin (10.0)	0.1176	0.1123
151	Ubenimex (10.0)	0.1369	0.1340	179	Cediranib (10.0)	0.1175	0.1123
152	BI-2536 (0.37)	0.1340	0.1308	180	AZD-8931 (10.0)	0.1168	0.1114
153	Cefoperazone (10.0)	0.1329	0.1295	181	Tandutinib (10.0)	0.1166	0.1112
154	Selumetinib (10.0)	0.1323	0.1289	182	Palbociclib (3.33)	0.1163	0.1109
155	Cladribine (1.11)	0.1308	0.1272	183	Troglitazone (10.0)	0.1163	0.1109
156	NU-7441 (10.0)	0.1306	0.1270	184	Nimesulide (10.0)	0.1162	0.1107
157	NPK76-II-72-1 (10.0)	0.1303	0.1266	185	Rosiglitazone (10.0)	0.1159	0.1105
158	PFI-1 (3.33)	0.1294	0.1255	186	Dexamethasone (10.0)	0.1159	0.1104
159	WYE-125132 (0.37)	0.1291	0.1252	187	Dacomitinib (10.0)	0.1144	0.1088
160	Docetaxel (0.04)	0.1282	0.1243	188	Hydroxyurea (10.0)	0.1108	0.1048
161	Temsirolimus (0.37)	0.1270	0.1229	189	Luteolin (10.0)	0.1100	0.1038
162	ZSTK-474 (3.33)	0.1268	0.1227	190	Celecoxib (10.0)	0.1097	0.1035
163	Nilotinib (10.0)	0.1258	0.1216	191	Ebselen (10.0)	0.1089	0.1026
164	Tivozanib (0.37)	0.1258	0.1215	192	Thioridazine (10.0)	0.1074	0.1010
165	Raloxifene (0.04)	0.1256	0.1214	193	Tozasertib (1.11)	0.1059	0.0992
166	Colchicine (0.04)	0.1250	0.1207	194	PD-0325901 (10.0)	0.1052	0.0984
167	Forskolin (10.0)	0.1249	0.1205	195	PIK-93 (10.0)	0.1047	0.0979
168	Zidovudine (10.0)	0.1249	0.1205	196	Toremifene (10.0)	0.1046	0.0978
169	CX-4945 (10.0)	0.1242	0.1198	197	Celastrol (1.11)	0.1041	0.0972

Ek 9. (Devam)

198	Palbociclib (1.11)	0.1023	0.0952	226	Pilaralisib (10.0)	0.0819	0.0723
199	2-methoxyestradiol (3.33)	0.1019	0.0947	227	TAK-715 (10.0)	0.0810	0.0714
200	Noscapine (10.0)	0.1017	0.0945	228	Apabetalone (10.0)	0.0809	0.0712
201	Pazopanib (10.0)	0.1007	0.0934	229	Quercetin (10.0)	0.0809	0.0712
202	Foretinib (3.33)	0.1003	0.0930	230	PLX-4720 (10.0)	0.0797	0.0699
203	NVP-BHG712 (10.0)	0.0994	0.0919	231	Enoxolone (10.0)	0.0797	0.0698
204	Dehydroepiandrosterone (10.0)	0.0989	0.0914	232	Mycophenolic-acid (0.37)	0.0791	0.0692
205	Y-39983 (10.0)	0.0988	0.0913	233	Letrozole (0.04)	0.0788	0.0688
206	Norfloxacin (10.0)	0.0982	0.0905	234	Leflunomide (10.0)	0.0785	0.0685
207	Cabozantinib (3.33)	0.0972	0.0894	235	Capsaicin (10.0)	0.0779	0.0678
208	Ursolic-acid (10.0)	0.0969	0.0891	236	MLN-8054 (1.11)	0.0775	0.0673
209	GDC-0068 (10.0)	0.0957	0.0878	237	ASA-404 (10.0)	0.0770	0.0668
210	IOX2 (1.11)	0.0948	0.0868	238	Resveratrol (10.0)	0.0766	0.0664
211	Amonafide (1.11)	0.0947	0.0867	239	Trifluoperazine (10.0)	0.0763	0.0661
212	Erlotinib (10.0)	0.0944	0.0863	240	AZD-7762 (3.33)	0.0760	0.0656
213	KIN001-260 (10.0)	0.0942	0.0861	241	Lapatinib (10.0)	0.0755	0.0652
214	LDN-193189 (1.11)	0.0931	0.0849	242	ZSTK-474 (10.0)	0.0754	0.0651
215	Radicalcol (0.04)	0.0894	0.0807	243	GSK-429286A (10.0)	0.0752	0.0648
216	Phenformin (10.0)	0.0887	0.0799	244	3-deazaadenosine (0.12)	0.0752	0.0648
217	Bexarotene (10.0)	0.0878	0.0789	245	Miltefosine (10.0)	0.0745	0.0640
218	Metformin (10.0)	0.0877	0.0788	246	ABT-737 (10.0)	0.0744	0.0639
219	NVP-TAE226 (0.37)	0.0876	0.0787	247	Cepharanthine (3.33)	0.0728	0.0621
220	Canertinib (10.0)	0.0876	0.0787	248	Mercaptopurine (3.33)	0.0727	0.0620
221	Metronidazole (10.0)	0.0848	0.0756	249	Lonafarnib (0.04)	0.0708	0.0598
222	Talazoparib (3.33)	0.0845	0.0752	250	Ibrutinib (10.0)	0.0703	0.0593
223	Alpelisib (10.0)	0.0839	0.0745	251	FK-866 (0.04)	0.0703	0.0593
224	PD-153035 (3.33)	0.0828	0.0733	252	Loratadine (10.0)	0.0698	0.0587
225	Golvatinib (10.0)	0.0819	0.0724	253	Salirasib (10.0)	0.0696	0.0585

Ek 9. (Devam)

254	A-769662 (10.0)	0.0684	0.0572	282	Finasteride (10.0)	0.0550	0.0421
255	Ciprofloxacin (10.0)	0.0713	0.0604	283	Sorafenib (3.33)	0.0547	0.0418
256	Lonafarnib (0.04)	0.0708	0.0598	284	Semaxanib (1.11)	0.0546	0.0417
257	Ibrutinib (10.0)	0.0703	0.0593	285	Dasatinib (10.0)	0.0540	0.0410
258	FK-866 (0.04)	0.0703	0.0593	286	Chrysin (10.0)	0.0540	0.0410
259	Loratadine (10.0)	0.0698	0.0587	287	KIN001-266 (10.0)	0.0533	0.0402
260	Salirasib (10.0)	0.0696	0.0585	288	Naproxen (10.0)	0.0532	0.0401
261	A-769662 (10.0)	0.0684	0.0572	289	Cytarabine (1.11)	0.0519	0.0386
262	Venetoclax (10.0)	0.0653	0.0537	290	Diethylstilbestrol (3.33)	0.0511	0.0378
263	SB-590885 (10.0)	0.0648	0.0531	291	Verapamil (10.0)	0.0509	0.0376
264	Arglabin (3.33)	0.0647	0.0530	292	GDC-0068 (1.11)	0.0508	0.0374
265	JNJ-38877605 (10.0)	0.0647	0.0530	293	Amuvatinib (1.11)	0.0497	0.0362
266	Licochalcone-a (10.0)	0.0634	0.0516	294	Disulfiram (0.12)	0.0491	0.0356
267	Doramapimod (10.0)	0.0634	0.0515	295	ACY-1215 (3.33)	0.0489	0.0353
268	CPI-613 (10.0)	0.0629	0.0510	296	Crizotinib (3.33)	0.0475	0.0337
269	Mefloquine (10.0)	0.0627	0.0508	297	Temozolomide (10.0)	0.0471	0.0333
270	Honokiol (10.0)	0.0625	0.0506	298	Trametinib (10.0)	0.0469	0.0331
271	Alectinib (10.0)	0.0605	0.0484	299	Vismodegib (10.0)	0.0468	0.0329
272	Lenalidomide (10.0)	0.0603	0.0481	300	Dasatinib (1.11)	0.0468	0.0329
273	BIX-02189 (10.0)	0.0601	0.0479	301	GW-843682X (0.37)	0.0465	0.0326
274	TWS-119 (10.0)	0.0595	0.0472	302	Haloperidol (10.0)	0.0462	0.0322
275	Tacalcitol (0.04)	0.0595	0.0472	303	Aspirin (10.0)	0.0461	0.0321
276	Fingolimod (3.33)	0.0585	0.0461	304	Motesanib (10.0)	0.0458	0.0318
277	PF-562271 (3.33)	0.0583	0.0458	305	BX-912 (10.0)	0.0457	0.0317
278	Estradiol (10.0)	0.0578	0.0453	306	Primaquine (10.0)	0.0457	0.0317
279	Nintedanib (10.0)	0.0570	0.0444	307	Ruxolitinib (10.0)	0.0456	0.0315
280	AGI-6780 (3.33)	0.0565	0.0438	308	Orlistat (10.0)	0.0448	0.0307
281	Chlorambucil (10.0)	0.0563	0.0436	309	NSC-4644 (4.52)	0.0447	0.0306

Ek 9. (Devam)

310	AICA-ribonucleotide (10.0)	0.0438	0.0295	328	Valproic-acid (10.0)	0.0348	0.0194
311	Formestane (10.0)	0.0435	0.0293	329	PD-184352 (10.0)	0.0340	0.0186
312	PD-173074 (10.0)	0.0433	0.0290	330	Hydrocortisone (10.0)	0.0339	0.0185
313	Cholic-acid (10.0)	0.0427	0.0283	331	Imexon (10.0)	0.0339	0.0185
314	AS-601245 (1.11)	0.0423	0.0279	332	Mitomycin-c (0.12)	0.0328	0.0173
315	Levofloxacin (10.0)	0.0398	0.0251	333	PD-0325901 (1.11)	0.0327	0.0171
316	sb-216763 (10.0)	0.0395	0.0248	334	Elesclomol (0.04)	0.0323	0.0167
317	Afatinib (3.33)	0.0391	0.0243	335	FR-180204 (10.0)	0.0323	0.0167
318	Pterostilbene (10.0)	0.0387	0.0239	336	AZD-6482 (10.0)	0.0311	0.0154
319	Midostaurin (0.37)	0.0371	0.0220	337	KIN001-270 (10.0)	0.0310	0.0152
320	Masitinib (10.0)	0.0369	0.0219	338	Erlotinib (0.12)	0.0296	0.0137
321	GDC-0941 (0.37)	0.0369	0.0218	339	Gefitinib (3.33)	0.0288	0.0128
322	Indomethacin (10.0)	0.0363	0.0211	340	Gefitinib (3.33)	0.0288	0.0128
323	Geldanamycin (0.04)	0.0361	0.0209	341	Sirolimus (0.04)	0.0270	0.0108
324	CHIR-99021 (10.0)	0.0359	0.0207	342	Gefitinib (10.0)	0.0227	0.0059
325	Betulinic-acid (10.0)	0.0357	0.0205	343	Rucaparib (3.33)	0.0204	0.0033
326	Navitoclax (10.0)	0.0355	0.0203	344	OSI-027 (1.11)	0.0196	0.0024
327	Enoxacin (10.0)	0.0352	0.0199	345	Veliparib (10.0)	0.0174	0.0000

Ek 10. Meme Kanseri İçin Öklid Uzaklığı Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi (FDA onaylı ilaçlar mavi ile işaretlenmiştir)

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP	Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
30	AST-1306 (10.0)	2.5390	0.4632	57	GDC-0941 (1.11)	1.6984	0.3070
31	Sunitinib (10.0)	2.5136	0.4585	58	Camptothecin (0.37)	1.6857	0.3046
32	Amsacrine (10.0)	2.4665	0.4497	59	Imiquimod (10.0)	1.6411	0.2963
33	GSK-1059615 (10.0)	2.2834	0.4157	60	PI-103 (10.0)	1.6352	0.2953
34	LCL-161 (10.0)	2.2730	0.4138	61	Tozasertib (10.0)	1.6112	0.2908
35	Belinostat (0.12)	2.2674	0.4127	62	BIIB-021 (0.37)	1.5903	0.2869
36	Entinostat (3.33)	2.2120	0.4024	63	Carfilzomib (0.04)	1.5386	0.2773
37	OSI-930 (10.0)	2.1981	0.3999	64	Crizotinib (10.0)	1.4874	0.2678
38	Lasalocid (3.33)	2.1607	0.3929	65	Homoharringtonine (0.04)	1.4724	0.2650
39	Bortezomib (0.04)	2.1369	0.3885	66	Daunorubicin (0.37)	1.4315	0.2574
40	Epirubicin (3.33)	2.1141	0.3843	67	Staurosporine (10.0)	1.4299	0.2571
41	Vandetanib (10.0)	2.0683	0.3757	68	Buparlisib (1.11)	1.4224	0.2557
42	GDC-0980 (1.11)	2.0445	0.3713	69	I-BET-762 (10.0)	1.4159	0.2545
43	Digoxin (0.37)	1.9958	0.3623	70	Bortezomib (10.0)	1.3931	0.2503
44	SNX-2112 (10.0)	1.9152	0.3473	71	AZD-8055 (0.12)	1.3339	0.2393
45	MG-132 (20.0)	1.8775	0.3403	72	Refametinib (10.0)	1.3273	0.2380
46	Tacedinaline (10.0)	1.8676	0.3384	73	Bazedoxifene (0.04)	1.3210	0.2369
47	Osimertinib (10.0)	1.8309	0.3316	74	Fulvestrant (1.11)	1.2700	0.2274
48	Pevonedistat (3.33)	1.8182	0.3293	75	Pevonedistat (1.11)	1.2531	0.2243
49	Merbarone (10.0)	1.8070	0.3272	76	SN-38 (0.37)	1.2517	0.2240
50	Mepacrine (3.33)	1.7853	0.3232	77	Indibulin (3.33)	1.2410	0.2220
51	Inosine (10.0)	1.7777	0.3217	78	PHA-767491 (1.11)	1.2292	0.2198
52	Belinostat (10.0)	1.7630	0.3190	79	Gemcitabine (1.11)	1.2249	0.2190
53	TPCA-1 (10.0)	1.7621	0.3188	80	Etoposide (10.0)	1.2189	0.2179
54	Chloroquine (10.0)	1.7511	0.3168	81	Epothilone-b (0.04)	1.1866	0.2119
55	Artesunate (10.0)	1.7507	0.3167	82	Withaferin-a (1.11)	1.1748	0.2097
56	torin-2 (0.37)	1.7386	0.3145	83	Voxtalisib (10.0)	1.1603	0.2070

Ek 10. (Devam)

84	Podophyllotoxin (1.11)	1.1511	0.2053	112	Irinotecan (10.0)	0.8161	0.1431
85	MK-2206 (3.33)	1.1443	0.2040	113	KU-55933 (10.0)	0.8138	0.1426
86	Fluorouracil (10.0)	1.0966	0.1952	114	dolastatin-10 (0.04)	0.8076	0.1415
87	Tanespimycin (10.0)	1.0942	0.1947	115	NVP-BEZ235 (1.11)	0.7954	0.1392
88	Quizartinib (10.0)	1.0918	0.1943	116	Bosutinib (10.0)	0.7938	0.1389
89	Azacytidine (10.0)	1.0899	0.1939	117	AZD-7762 (10.0)	0.7805	0.1364
90	Afatinib (10.0)	1.0893	0.1938	118	SU-11274 (10.0)	0.7728	0.1350
91	SN-38 (0.04)	1.0810	0.1923	119	Avagacestat (10.0)	0.7673	0.1340
92	nvp-auy922 (0.04)	1.0797	0.1920	120	Docetaxel (0.37)	0.7651	0.1336
93	AT-13387 (0.37)	1.0677	0.1898	121	AVL-292 (10.0)	0.7519	0.1311
94	AZD-8055 (0.37)	1.0612	0.1886	122	JNK-9L (0.37)	0.7519	0.1311
95	Sulforaphane (10.0)	1.0524	0.1870	123	NVP-BEZ235 (0.37)	0.7514	0.1310
96	Salvinorin-a (10.0)	1.0332	0.1834	124	Imatinib (10.0)	0.7439	0.1296
97	Camptothecin (0.04)	1.0300	0.1828	125	Linsitinib (10.0)	0.7344	0.1279
98	Alvespimycin (0.37)	1.0201	0.1810	126	Genistein (10.0)	0.7241	0.1260
99	Dacinostat (0.04)	0.9689	0.1714	127	Doxorubicin (0.04)	0.7142	0.1241
100	Dabrafenib (10.0)	0.9688	0.1714	128	KIN001-244 (10.0)	0.7083	0.1230
101	Pelitinib (10.0)	0.9600	0.1698	129	Bicalutamide (10.0)	0.7013	0.1217
102	Ponatinib (1.11)	0.9131	0.1611	130	Taselisib (3.33)	0.6841	0.1185
103	LY-294002 (10.0)	0.9126	0.1610	131	Idelalisib (10.0)	0.6837	0.1184
104	Tretinoin (3.0)	0.8982	0.1583	132	QL-X-138 (10.0)	0.6736	0.1166
105	Bardoxolone-methyl (0.37)	0.8917	0.1571	133	Mitomycin-c (0.04)	0.6631	0.1146
106	Fulvestrant (0.04)	0.8885	0.1565	134	Griseofulvin (10.0)	0.6462	0.1115
107	AZD-4547 (10.0)	0.8801	0.1550	135	MK-2206 (10.0)	0.6403	0.1104
108	Floxuridine (10.0)	0.8625	0.1517	136	Idelalisib (3.33)	0.6359	0.1096
109	AT7867 (10.0)	0.8554	0.1504	137	Etoposide (1.11)	0.6233	0.1072
110	Gemcitabine (0.12)	0.8525	0.1498	138	AGI-5198 (10.0)	0.6175	0.1062
111	Lestaurtinib (1.11)	0.8260	0.1449	139	CX-5461 (10.0)	0.6134	0.1054

Ek 10. (Devam)

140	Danusertib (10.0)	0.6125	0.1052	168	NPK76-II-72-1 (10.0)	0.4394	0.0731
141	Curcumin (10.0)	0.5863	0.1003	169	Cabozantinib (10.0)	0.4318	0.0717
142	NU-7441 (10.0)	0.5790	0.0990	170	Serdemetan (10.0)	0.4299	0.0713
143	BX-795 (10.0)	0.5784	0.0989	171	Temsirolimus (0.37)	0.4269	0.0707
144	Paclitaxel (0.04)	0.5726	0.0978	172	Troglitazone (10.0)	0.4239	0.0702
145	Palbociclib (3.33)	0.5709	0.0975	173	Dexamethasone (10.0)	0.4196	0.0694
146	Mitoxantrone (0.04)	0.5504	0.0937	174	Palbociclib (1.11)	0.4143	0.0684
147	Menadione (10.0)	0.5476	0.0932	175	Tandutinib (10.0)	0.4142	0.0684
148	Tranilcypromine (10.0)	0.5343	0.0907	176	Selumetinib (10.0)	0.4135	0.0683
149	WYE-125132 (0.37)	0.5318	0.0902	177	Zidovudine (10.0)	0.4105	0.0677
150	Docetaxel (0.04)	0.5224	0.0885	178	Alisertib (0.37)	0.4097	0.0675
151	Enzastaurin (10.0)	0.5203	0.0881	179	Foretinib (3.33)	0.4081	0.0672
152	Andrographolide (10.0)	0.5184	0.0877	180	Thioridazine (10.0)	0.3877	0.0634
153	Clofarabine (10.0)	0.5138	0.0869	181	Tivozanib (0.37)	0.3871	0.0633
154	Raloxifene (0.04)	0.5104	0.0863	182	Tozasertib (1.11)	0.3822	0.0624
155	PIK-93 (10.0)	0.5102	0.0862	183	ASC-J9 (3.33)	0.3811	0.0622
156	ZSTK-474 (3.33)	0.5091	0.0860	184	Fludarabine-phosphate (0.12)	0.3809	0.0622
157	Niclosamide (1.11)	0.5074	0.0857	185	Canertinib (10.0)	0.3799	0.0620
158	Celastrol (1.11)	0.5044	0.0851	186	2-methoxyestradiol (3.33)	0.3781	0.0617
159	Tamoxifen (10.0)	0.4993	0.0842	187	KIN001-260 (10.0)	0.3654	0.0593
160	BI-2536 (0.37)	0.4919	0.0828	188	AZD-8931 (10.0)	0.3642	0.0591
161	CX-4945 (10.0)	0.4786	0.0803	189	PD-0325901 (10.0)	0.3600	0.0583
162	Colchicine (0.04)	0.4638	0.0776	190	GDC-0068 (10.0)	0.3520	0.0568
163	Ubenimex (10.0)	0.4594	0.0768	191	Celecoxib (10.0)	0.3514	0.0567
164	PFI-1 (3.33)	0.4585	0.0766	192	Ebselen (10.0)	0.3474	0.0560
165	Hydroxyurea (10.0)	0.4549	0.0759	193	Nimesulide (10.0)	0.3464	0.0558
166	Y-39983 (10.0)	0.4506	0.0751	194	Dacomitinib (10.0)	0.3443	0.0554
167	Cladribine (1.11)	0.4500	0.0750	195	Tivozanib (1.11)	0.3417	0.0549

Ek 10. (Devam)

196	ZSTK-474 (10.0)	0.3405	0.0547	224	PHA-793887 (1.11)	0.2730	0.0421
197	Nilotinib (10.0)	0.3393	0.0545	225	LDN-193189 (1.11)	0.2665	0.0409
198	Pazopanib (10.0)	0.3370	0.0540	226	Cepharanthine (3.33)	0.2621	0.0401
199	TAK-715 (10.0)	0.3348	0.0536	227	Cabozantinib (3.33)	0.2580	0.0393
200	Cediranib (10.0)	0.3289	0.0525	228	Enoxolone (10.0)	0.2556	0.0389
201	Sarsagenin (4.8)	0.3284	0.0524	229	Lapatinib (10.0)	0.2525	0.0383
202	Talazoparib (3.33)	0.3283	0.0524	230	GSK-429286A (10.0)	0.2516	0.0382
203	Rosiglitazone (10.0)	0.3265	0.0521	231	Metronidazole (10.0)	0.2513	0.0381
204	Forskolin (10.0)	0.3254	0.0519	232	Amonafide (1.11)	0.2497	0.0378
205	Toremifene (10.0)	0.3238	0.0516	233	Quercetin (10.0)	0.2470	0.0373
206	Ursolic-acid (10.0)	0.3157	0.0501	234	Resveratrol (10.0)	0.2463	0.0372
207	NVP-TAE226 (0.37)	0.3139	0.0497	235	Norfloxacin (10.0)	0.2453	0.0370
208	MLN-8054 (1.11)	0.3050	0.0481	236	Phenformin (10.0)	0.2391	0.0358
209	Melatonin (10.0)	0.3005	0.0472	237	Miltefosine (10.0)	0.2359	0.0352
210	Alpelisib (10.0)	0.2989	0.0470	238	PLX-4720 (10.0)	0.2344	0.0350
211	Cefoperazone (10.0)	0.2982	0.0468	239	Vorinostat (3.33)	0.2322	0.0346
212	Radicalcol (0.04)	0.2970	0.0466	240	Venetoclax (10.0)	0.2320	0.0345
213	NVP-BHG712 (10.0)	0.2954	0.0463	241	Mycophenolic-acid (0.37)	0.2318	0.0345
214	Golvatinib (10.0)	0.2944	0.0461	242	Capsaicin (10.0)	0.2304	0.0342
215	IOX2 (1.11)	0.2923	0.0457	243	Letrozole (0.04)	0.2289	0.0339
216	Luteolin (10.0)	0.2874	0.0448	244	Trifluoperazine (10.0)	0.2261	0.0334
217	Erlotinib (10.0)	0.2863	0.0446	245	Roscovetine (10.0)	0.2197	0.0322
218	Noscapine (10.0)	0.2822	0.0439	246	A-769662 (10.0)	0.2176	0.0318
219	Apabetalone (10.0)	0.2819	0.0438	247	Metformin (10.0)	0.2168	0.0317
220	Pilaralisib (10.0)	0.2794	0.0433	248	Nintedanib (10.0)	0.2155	0.0315
221	Olaparib (10.0)	0.2782	0.0431	249	Ciprofloxacin (10.0)	0.2130	0.0310
222	Dehydroepiandrosterone (10.0)	0.2771	0.0429	250	SB-590885 (10.0)	0.2059	0.0297
223	ABT-737 (10.0)	0.2746	0.0424	251	Nelarabine (10.0)	0.2048	0.0295

Ek 10. (Devam)

252	Alectinib (10.0)	0.2046	0.0294	280	JNJ-38877605 (10.0)	0.1505	0.0194
253	3-deazaadenosine (0.12)	0.2046	0.0294	281	Ibrutinib (10.0)	0.1455	0.0185
254	Mercaptopurine (3.33)	0.2021	0.0290	282	Amuvatinib (1.11)	0.1449	0.0183
255	PD-153035 (3.33)	0.1987	0.0283	283	Tacalcitol (0.04)	0.1433	0.0180
256	AZD-7762 (3.33)	0.1980	0.0282	284	Ruxolitinib (10.0)	0.1413	0.0177
257	Leflunomide (10.0)	0.1976	0.0281	285	GDC-0068 (1.11)	0.1386	0.0172
258	FK-866 (0.04)	0.1970	0.0280	286	Vismodegib (10.0)	0.1377	0.0170
259	Honokiol (10.0)	0.1942	0.0275	287	Diethylstilbestrol (3.33)	0.1377	0.0170
260	Lonafarnib (0.04)	0.1912	0.0269	288	Mefloquine (10.0)	0.1372	0.0169
261	Semaxanib (1.11)	0.1901	0.0267	289	Sorafenib (3.33)	0.1366	0.0168
262	Novobiocin (10.0)	0.1850	0.0258	290	pd-173074 (10.0)	0.1364	0.0168
263	BIX-02189 (10.0)	0.1831	0.0254	291	Dasatinib (10.0)	0.1345	0.0164
264	Salirasib (10.0)	0.1823	0.0253	292	cholic-acid (10.0)	0.1306	0.0157
265	Doramapimod (10.0)	0.1822	0.0253	293	Finasteride (10.0)	0.1305	0.0157
266	Crizotinib (3.33)	0.1755	0.0240	294	AGI-6780 (3.33)	0.1301	0.0156
267	TWS-119 (10.0)	0.1743	0.0238	295	GDC-0941 (0.37)	0.1291	0.0154
268	Bexarotene (10.0)	0.1718	0.0233	294	NSC-4644 (4.52)	0.1258	0.0148
269	Licochalcone-a (10.0)	0.1698	0.0230	297	Chlorambucil (10.0)	0.1255	0.0147
270	ASA-404 (10.0)	0.1676	0.0226	298	ACY-1215 (3.33)	0.1252	0.0147
271	Primaquine (10.0)	0.1666	0.0224	299	PF-562271 (3.33)	0.1249	0.0146
272	Disulfiram (0.12)	0.1665	0.0224	300	Temozolomide (10.0)	0.1220	0.0141
273	Chrysin (10.0)	0.1655	0.0222	301	Haloperidol (10.0)	0.1216	0.0140
274	Cytarabine (1.11)	0.1619	0.0215	302	Estradiol (10.0)	0.1210	0.0139
275	Loratadine (10.0)	0.1607	0.0213	303	Fingolimod (3.33)	0.1209	0.0139
276	Lenalidomide (10.0)	0.1569	0.0206	304	BX-912 (10.0)	0.1204	0.0138
277	Arglabin (3.33)	0.1552	0.0202	305	Motesanib (10.0)	0.1199	0.0137
278	KIN001-266 (10.0)	0.1537	0.0200	306	Orlistat (10.0)	0.1187	0.0135
279	CPI-613 (10.0)	0.1533	0.0199	307	GW-843682X (0.37)	0.1181	0.0134

Ek 10. (Devam)

308	Naproxen (10.0)	0.1147	0.0127	327	Gefitinib (3.33)	0.0840	0.0070
309	Imexon (10.0)	0.1124	0.0123	328	AICA-ribonucleotide (10.0)	0.0837	0.0070
310	CHIR-99021 (10.0)	0.1117	0.0122	329	Sirolimus (0.04)	0.0832	0.0069
311	Afatinib (3.33)	0.1116	0.0121	330	Valproic-acid (10.0)	0.0829	0.0068
312	Aspirin (10.0)	0.1104	0.0119	331	PD-0325901 (1.11)	0.0824	0.0067
313	Geldanamycin (0.04)	0.1103	0.0119	332	Hydrocortisone (10.0)	0.0797	0.0062
314	Pterostilbene (10.0)	0.1096	0.0118	333	AZD-6482 (10.0)	0.0795	0.0062
315	FR-180204 (10.0)	0.1078	0.0114	334	Midostaurin (0.37)	0.0790	0.0061
316	Trametinib (10.0)	0.1063	0.0112	335	Indomethacin (10.0)	0.0781	0.0059
317	Verapamil (10.0)	0.1055	0.0110	336	Enoxacin (10.0)	0.0765	0.0056
318	Formestane (10.0)	0.1045	0.0108	337	Betulinic-acid (10.0)	0.0729	0.0050
319	sb-216763 (10.0)	0.1025	0.0105	338	PD-184352 (10.0)	0.0709	0.0046
320	Levofloxacin (10.0)	0.0980	0.0096	339	KIN001-270 (10.0)	0.0697	0.0044
321	AS-601245 (1.11)	0.0955	0.0092	340	Gefitinib (10.0)	0.0580	0.0022
322	Dasatinib (1.11)	0.0939	0.0089	341	LY-2334737 (0.37)	0.0563	0.0019
323	Navitoclax (10.0)	0.0917	0.0084	342	Erlotinib (0.12)	0.0554	0.0017
324	Elesclomol (0.04)	0.0899	0.0081	343	Rucaparib (3.33)	0.0544	0.0015
325	Masitinib (10.0)	0.0870	0.0076	344	Veliparib (10.0)	0.0527	0.0012
326	Mitomycin-c (0.12)	0.0864	0.0075	345	OSI-027 (1.11)	0.0462	0.0000

Ek 11. Meme Kanseri İçin Manhattan Uzaklığı Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi (FDA onaylı ilaçlar mavi ile işaretlenmiştir)

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP	Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
28	Dinaciclib (0.04)	9.9092	0.4911	55	Etoposide (10.0)	5.7045	0.2799
29	Amsacrine (10.0)	9.7359	0.4824	56	Digoxin (0.37)	5.6275	0.2761
30	Entinostat (10.0)	9.6390	0.4775	57	Daunorubicin (0.37)	5.6119	0.2753
31	AST-1306 (10.0)	9.0855	0.4497	58	TPCA-1 (10.0)	5.6083	0.2751
32	Sunitinib (10.0)	8.2997	0.4102	59	Indibulin (3.33)	5.6000	0.2747
33	Bortezomib (0.04)	7.9719	0.3938	60	GDC-0941 (1.11)	5.5641	0.2729
34	Epirubicin (3.33)	7.7416	0.3822	61	Bazedoxifene (0.04)	5.5249	0.2709
35	Entinostat (3.33)	7.3495	0.3625	62	MG-132 (20.0)	5.5183	0.2706
36	OSI-930 (10.0)	7.3334	0.3617	63	Homoharringtonine (0.04)	5.4305	0.2662
37	GSK-1059615 (10.0)	7.1534	0.3527	64	I-BET-762 (10.0)	5.4117	0.2652
38	LCL-161 (10.0)	7.0107	0.3455	65	Chloroquine (10.0)	5.1880	0.2540
39	Artesunate (10.0)	6.8344	0.3367	66	Torin-2 (0.37)	5.1790	0.2535
40	GDC-0980 (1.11)	6.7199	0.3309	67	Tozasertib (10.0)	4.9790	0.2435
41	Pevonedistat (3.33)	6.5445	0.3221	68	Buparlisib (1.11)	4.8428	0.2367
42	Tacedinaline (10.0)	6.4363	0.3167	69	BIIB-021 (0.37)	4.8071	0.2349
43	Vandetanib (10.0)	6.3902	0.3144	70	PI-103 (10.0)	4.7618	0.2326
44	Carfilzomib (0.04)	6.3033	0.3100	71	Quizartinib (10.0)	4.7005	0.2295
45	Belinostat (10.0)	6.2817	0.3089	72	Inosine (10.0)	4.6750	0.2282
46	Belinostat (0.12)	6.2755	0.3086	73	PHA-767491 (1.11)	4.5985	0.2244
47	Merbarone (10.0)	6.2398	0.3068	74	Refametinib (10.0)	4.4476	0.2168
48	SNX-2112 (10.0)	6.1030	0.2999	75	Bortezomib (10.0)	4.4043	0.2146
49	Imiquimod (10.0)	5.9521	0.2924	76	Staurosporine (1.0)	4.3678	0.2128
50	Osimertinib (10.0)	5.9394	0.2917	77	AT-13387 (0.37)	4.3258	0.2107
51	Lasalocid (3.33)	5.8284	0.2862	78	NVP-AUY922 (0.04)	4.1560	0.2022
52	Camptothecin (0.37)	5.8255	0.2860	79	Pelitinib (10.0)	4.1400	0.2014
53	Mepacrine (3.33)	5.7653	0.2830	80	MK-2206 (3.33)	3.9932	0.1940
54	Crizotinib (10.0)	5.7113	0.2803	81	Irinotecan (10.0)	3.9376	0.1912

Ek 11. (Devam)

82	Afatinib (10.0)	3.9331	0.1910	110	AT7867 (10.0)	3.0854	0.1484
83	Fulvestrant (1.11)	3.8306	0.1858	111	AVL-292 (10.0)	3.0564	0.1470
84	Azacytidine (10.0)	3.8231	0.1855	112	Idelalisib (3.33)	2.9823	0.1432
85	Sulforaphane (10.0)	3.7448	0.1815	113	Doxorubicin (0.04)	2.9723	0.1427
86	Fluorouracil (10.0)	3.7257	0.1806	114	Dolastatin-10 (0.04)	2.9402	0.1411
87	Salvinorin-a (10.0)	3.7253	0.1806	115	AZD-8055 (0.37)	2.9069	0.1395
88	Podophyllotoxin (1.11)	3.7131	0.1799	116	NU-7441 (10.0)	2.8997	0.1391
89	Epothilone-b (0.04)	3.7108	0.1798	117	Bardoxolone-methyl (0.37)	2.8547	0.1368
90	Gemcitabine (1.11)	3.6787	0.1782	118	KIN001-244 (10.0)	2.8359	0.1359
91	KU-55933 (10.0)	3.6715	0.1778	119	Palbociclib (3.33)	2.7957	0.1339
92	Tretinoin (3.0)	3.6587	0.1772	120	Dabrafenib (10.0)	2.7593	0.1320
93	Camptothecin (0.04)	3.6537	0.1770	121	Dacinostat (0.04)	2.6845	0.1283
94	Voxtalisib (10.0)	3.6500	0.1768	122	Enzastaurin (10.0)	2.6786	0.1280
95	AZD-8055 (0.12)	3.6124	0.1749	123	BX-795 (10.0)	2.6667	0.1274
96	Pevonedistat (1.11)	3.5975	0.1741	124	Floxuridine (10.0)	2.6048	0.1243
97	SN-38 (0.37)	3.5788	0.1732	125	Mitoxantrone (0.04)	2.5654	0.1223
98	NVP-BEZ235 (1.11)	3.4923	0.1688	126	Bosutinib (10.0)	2.5343	0.1207
99	AZD-4547 (10.0)	3.4865	0.1686	127	Gemcitabine (0.12)	2.5342	0.1207
100	Withaferin-a (1.11)	3.3625	0.1623	128	Ponatinib (1.11)	2.4173	0.1149
101	Tanespimycin (10.0)	3.3458	0.1615	129	Mitomycin-c (0.04)	2.3810	0.1130
102	Lestaurtinib (1.11)	3.3071	0.1596	130	MK-2206 (10.0)	2.3652	0.1123
103	AZD-7762 (10.0)	3.2703	0.1577	131	Curcumin (10.0)	2.3306	0.1105
104	SN-38 (0.04)	3.2389	0.1561	132	NVP-BEZ235 (0.37)	2.3041	0.1092
105	Docetaxel (0.37)	3.2312	0.1557	133	CX-5461 (10.0)	2.2992	0.1089
106	LY-294002 (10.0)	3.1600	0.1522	134	Y-39983 (10.0)	2.2785	0.1079
107	Avagacestat (10.0)	3.1387	0.1511	135	Danuserib (10.0)	2.2741	0.1077
108	Fulvestrant (0.04)	3.1347	0.1509	136	PIK-93 (10.0)	2.2241	0.1052
109	Alvespimycin (0.37)	3.1127	0.1498	137	Celastrol (1.11)	2.2028	0.1041

Ek 11. (Devam)

138	Genistein (10.0)	2.1920	0.1036	166	Troglitazone (10.0)	1.7055	0.0791
139	Idelalisib (10.0)	2.1849	0.1032	167	Alisertib (0.37)	1.6976	0.0787
140	Imatinib (10.0)	2.1463	0.1013	168	Docetaxel (0.04)	1.6966	0.0787
141	Hydroxyurea (10.0)	2.0880	0.0983	169	AGI-5198 (10.0)	1.6960	0.0786
142	SU-11274 (10.0)	2.0834	0.0981	170	Paclitaxel (0.04)	1.6899	0.0783
143	Linsitinib (10.0)	2.0803	0.0979	171	GDC-0068 (10.0)	1.6717	0.0774
144	JNK-9L (0.37)	2.0703	0.0974	172	CX-4945 (10.0)	1.6464	0.0762
145	Palbociclib (1.11)	2.0594	0.0969	173	Andrographolide (10.0)	1.6374	0.0757
146	WYE-125132 (0.37)	2.0586	0.0969	174	Tozasertib (1.11)	1.5870	0.0732
147	Niclosamide (1.11)	2.0417	0.0960	175	Tranylcypromine (10.0)	1.5848	0.0731
148	QL-X-138 (10.0)	2.0363	0.0957	176	Fludarabine-phosphate (0.12)	1.5359	0.0706
149	Etoposide (1.11)	2.0349	0.0957	177	Canertinib (10.0)	1.5286	0.0702
150	Colchicine (0.04)	2.0123	0.0945	178	PFI-1 (3.33)	1.5010	0.0689
151	Bicalutamide (10.0)	1.9855	0.0932	179	ZSTK-474 (10.0)	1.4965	0.0686
152	Ubenimex (10.0)	1.9475	0.0913	180	Raloxifene (0.04)	1.4731	0.0675
153	Selumetinib (10.0)	1.9111	0.0895	181	Thioridazine (10.0)	1.4487	0.0662
154	Griseofulvin (10.0)	1.8904	0.0884	182	Zidovudine (10.0)	1.4423	0.0659
155	Menadione (10.0)	1.8879	0.0883	183	Serdemetan (10.0)	1.4405	0.0658
156	Tandutinib (10.0)	1.8870	0.0882	184	2-methoxyestradiol (3.33)	1.4327	0.0654
157	NPK76-II-72-1 (10.0)	1.8492	0.0863	185	Ursolic-acid (10.0)	1.4110	0.0643
158	Taselisib (3.33)	1.8274	0.0852	186	PD-0325901 (10.0)	1.4049	0.0640
159	BI-2536 (0.37)	1.7831	0.0830	187	AZD-8931 (10.0)	1.3876	0.0632
160	Dexamethasone (10.0)	1.7580	0.0818	188	Talazoparib (3.33)	1.3702	0.0623
161	Cabozantinib (10.0)	1.7476	0.0812	189	KIN001-260 (10.0)	1.3677	0.0622
162	ZSTK-474 (3.33)	1.7317	0.0804	190	Tamoxifen (10.0)	1.3447	0.0610
163	Foretinib (3.33)	1.7305	0.0804	191	ASC-J9 (3.33)	1.3362	0.0606
164	Tivozanib (0.37)	1.7262	0.0802	192	Ebselen (10.0)	1.3315	0.0603
165	Cladribine (1.11)	1.7119	0.0794	193	Alpelisib (10.0)	1.3169	0.0596

Ek 11. (Devam)

194	NVP-TAE226 (0.37)	1.3086	0.0592	222	Radicicol (0.04)	0.9240	0.0399
195	Melatonin (10.0)	1.3003	0.0588	223	Metronidazole (10.0)	0.8893	0.0381
196	TAK-715 (10.0)	1.2571	0.0566	224	Rosiglitazone (10.0)	0.8880	0.0381
197	Pazopanib (10.0)	1.2484	0.0562	225	Quercetin (10.0)	0.8874	0.0380
198	Clofarabine (10.0)	1.2455	0.0560	226	Cabozantinib (3.33)	0.8805	0.0377
199	MLN-8054 (1.11)	1.2262	0.0551	227	Enoxolone (10.0)	0.8788	0.0376
200	Golvatinib (10.0)	1.2215	0.0548	228	Luteolin (10.0)	0.8700	0.0372
201	GSK-429286A (10.0)	1.2143	0.0545	229	Leflunomide (10.0)	0.8657	0.0370
202	Celecoxib (10.0)	1.1952	0.0535	230	Honokiol (10.0)	0.8626	0.0368
203	Toremifene (10.0)	1.1897	0.0532	231	Mycophenolic-acid (0.37)	0.8546	0.0364
204	ABT-737 (10.0)	1.1606	0.0518	232	Resveratrol (10.0)	0.8396	0.0356
205	Cediranib (10.0)	1.1568	0.0516	233	Nilotinib (10.0)	0.8390	0.0356
206	NVP-BHG712 (10.0)	1.1427	0.0509	234	Semaxanib (1.11)	0.8368	0.0355
207	Nimesulide (10.0)	1.1343	0.0504	235	Noscapine (10.0)	0.8341	0.0354
208	Dacomitinib (10.0)	1.1296	0.0502	236	SB-590885 (10.0)	0.8305	0.0352
209	Olaparib (10.0)	1.1210	0.0498	237	Cepharanthine (3.33)	0.8280	0.0351
210	Apabetalone (10.0)	1.1094	0.0492	238	Venetoclax (10.0)	0.8141	0.0344
211	PHA-793887 (1.11)	1.0737	0.0474	239	Dehydroepiandrosterone (10.0)	0.8139	0.0344
212	LDN-193189 (1.11)	1.0712	0.0473	240	Roscovitine (10.0)	0.8072	0.0340
213	Temsirolimus (0.37)	1.0269	0.0450	241	Trifluoperazine (10.0)	0.7956	0.0334
214	Forskolin (10.0)	1.0207	0.0447	242	Capsaicin (10.0)	0.7927	0.0333
215	Lapatinib (10.0)	1.0059	0.0440	243	BIX-02189 (10.0)	0.7922	0.0333
216	Miltefosine (10.0)	0.9846	0.0429	244	Sarsagenin (4.8)	0.7906	0.0332
217	Vorinostat (3.33)	0.9789	0.0426	245	Pilaralisib (10.0)	0.7823	0.0328
218	Erlotinib (10.0)	0.9786	0.0426	246	Norfloxacin (10.0)	0.7798	0.0326
219	3-deazaadenosine (0.12)	0.9581	0.0416	247	Phenformin (10.0)	0.7647	0.0319
220	Letrozole (0.04)	0.9376	0.0406	248	Nintedanib (10.0)	0.7598	0.0316
221	PLX-4720 (10.0)	0.9315	0.0403	249	Amonafide (1.11)	0.7576	0.0315

Ek 11. (Devam)

250	A-769662 (10.0)	0.7437	0.0308	278	GDC-0068 (1.11)	0.5308	0.0201
251	PD-153035 (3.33)	0.7347	0.0304	279	PF-562271 (3.33)	0.5216	0.0197
252	Alectinib (10.0)	0.7289	0.0301	280	ASA-404 (10.0)	0.5216	0.0197
253	Nelarabine (10.0)	0.7285	0.0301	281	GDC-0941 (0.37)	0.5160	0.0194
254	Tivozanib (1.11)	0.7249	0.0299	282	Amuvatinib (1.11)	0.5097	0.0191
255	Mercaptopurine (3.33)	0.6941	0.0283	283	Ibrutinib (10.0)	0.5033	0.0188
256	AZD-7762 (3.33)	0.6871	0.0280	284	Lenalidomide (10.0)	0.5004	0.0186
257	Lonafarnib (0.04)	0.6820	0.0277	285	KIN001-266 (10.0)	0.4918	0.0182
258	Primaquine (10.0)	0.6768	0.0275	286	Chlorambucil (10.0)	0.4778	0.0175
259	IOX2 (1.11)	0.6737	0.0273	287	NSC-4644 (4.52)	0.4760	0.0174
260	Novobiocin (10.0)	0.6591	0.0266	288	Tacalcitol (0.04)	0.4595	0.0166
261	Cytarabine (1.11)	0.6508	0.0262	289	ACY-1215 (3.33)	0.4585	0.0165
262	Crizotinib (3.33)	0.6383	0.0255	290	Cholic-acid (10.0)	0.4579	0.0165
263	Metformin (10.0)	0.6263	0.0249	291	Sorafenib (3.33)	0.4279	0.0150
264	Doramapimod (10.0)	0.6163	0.0244	292	Motesanib (10.0)	0.4264	0.0149
265	Disulfiram (0.12)	0.6063	0.0239	293	Vismodegib (10.0)	0.4258	0.0149
266	TWS-119 (10.0)	0.6056	0.0239	294	Verapamil (10.0)	0.4239	0.0148
267	CPI-613 (10.0)	0.5892	0.0231	295	CHIR-99021 (10.0)	0.4034	0.0137
268	Licochalcone-a (10.0)	0.5873	0.0230	294	Ruxolitinib (10.0)	0.3994	0.0135
269	JNJ-38877605 (10.0)	0.5860	0.0229	297	GW-843682X (0.37)	0.3967	0.0134
270	Naproxen (10.0)	0.5796	0.0226	298	Fingolimod (3.33)	0.3938	0.0133
271	Arglabin (3.33)	0.5782	0.0225	299	Aspirin (10.0)	0.3921	0.0132
272	Cefoperazone (10.0)	0.5694	0.0221	300	Finasteride (10.0)	0.3850	0.0128
273	Salirasib (10.0)	0.5687	0.0220	301	Haloperidol (10.0)	0.3839	0.0128
274	AGI-6780 (3.33)	0.5654	0.0219	302	BX-912 (10.0)	0.3817	0.0127
275	Ciprofloxacin (10.0)	0.5500	0.0211	303	Orlistat (10.0)	0.3745	0.0123
276	FK-866 (0.04)	0.5483	0.0210	304	Estradiol (10.0)	0.3735	0.0122
277	Chrysin (10.0)	0.5470	0.0210	305	Loratadine (10.0)	0.3637	0.0118

Ek 11. (Devam)

306	Trametinib (10.0)	0.3625	0.0117	326	AZD-6482 (10.0)	0.2725	0.0072
307	Dasatinib (10.0)	0.3597	0.0115	327	PD-0325901 (1.11)	0.2678	0.0069
308	pd-173074 (10.0)	0.3558	0.0114	328	Bexarotene (10.0)	0.2593	0.0065
309	Geldanamycin (0.04)	0.3536	0.0112	329	Levofloxacin (10.0)	0.2501	0.0060
310	Temozolomide (10.0)	0.3530	0.0112	330	AICA-ribonucleotide (10.0)	0.2493	0.0060
311	AS-601245 (1.11)	0.3513	0.0111	331	Betulinic-acid (10.0)	0.2460	0.0058
312	Navitoclax (10.0)	0.3339	0.0103	332	Masitinib (10.0)	0.2455	0.0058
313	Diethylstilbestrol (3.33)	0.3298	0.0100	333	Indomethacin (10.0)	0.2447	0.0058
314	Mitomycin-c (0.12)	0.3293	0.0100	334	Hydrocortisone (10.0)	0.2356	0.0053
315	Mefloquine (10.0)	0.3150	0.0093	335	Sirolimus (0.04)	0.2311	0.0051
316	sb-216763 (10.0)	0.3131	0.0092	336	PD-184352 (10.0)	0.2219	0.0046
317	Elesclomol (0.04)	0.3095	0.0090	337	Enoxacin (10.0)	0.2164	0.0044
318	FR-180204 (10.0)	0.3049	0.0088	338	LY-2334737 (0.37)	0.2152	0.0043
319	Pterostilbene (10.0)	0.3041	0.0088	339	Dasatinib (1.11)	0.2009	0.0036
320	Imexon (10.0)	0.2950	0.0083	340	Rucaparib (3.33)	0.1894	0.0030
321	Formestane (10.0)	0.2873	0.0079	341	Erlotinib (0.12)	0.1582	0.0014
322	Valproic-acid (10.0)	0.2866	0.0079	342	Gefitinib (10.0)	0.1555	0.0013
323	Gefitinib (3.33)	0.2807	0.0076	343	KIN001-270 (10.0)	0.1474	0.0009
324	Afatinib (3.33)	0.2735	0.0072	344	OSI-027 (1.11)	0.1415	0.0006
325	Midostaurin (0.37)	0.2728	0.0072	345	Veliparib (10.0)	0.1297	0.0000

Ek 12. Meme Kanseri İçin Canberra Uzaklığı Kullanılarak Elde Edilen Sonuçların Listesi (FDA onaylı ilaçlar mavi ile işaretlenmiştir)

Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP	Sıra	İlaç Adı (Doz (µm))	MBP	NMBP
32	GSK-1059615 (10.0)	0.4249	0.4570	59	Daunorubicin (0.37)	0.3175	0.3366
33	LCL-161 (10.0)	0.4243	0.4563	60	Staurosporine (1.0)	0.3144	0.3330
34	Sunitinib (10.0)	0.4233	0.4552	61	BIIB-021 (0.37)	0.3122	0.3306
35	Belinostat (0.12)	0.4204	0.4520	62	PI-103 (10.0)	0.3102	0.3283
36	Lasalocid (3.33)	0.4061	0.4359	63	Buparlisib (1.11)	0.3085	0.3265
37	Bortezomib (0.04)	0.3999	0.4290	64	Imiquimod (10.0)	0.3085	0.3265
38	Epirubicin (3.33)	0.3970	0.4257	65	Chloroquine (10.0)	0.3065	0.3242
39	Digoxin (0.37)	0.3872	0.4148	66	Pevonedistat (1.11)	0.3038	0.3212
40	Inosine (10.0)	0.3826	0.4096	67	GDC-0941 (1.11)	0.3029	0.3202
41	OSI-930 (10.0)	0.3813	0.4081	68	SN-38 (0.37)	0.2940	0.3102
42	MG-132 (20.0)	0.3805	0.4072	69	Bortezomib (10.0)	0.2939	0.3100
43	Vandetanib (10.0)	0.3714	0.3970	70	PHA-767491 (1.11)	0.2877	0.3031
44	GDC-0980 (1.11)	0.3691	0.3944	71	Voxtalisib (10.0)	0.2785	0.2928
45	Osimertinib (10.0)	0.3677	0.3928	72	Fulvestrant (1.11)	0.2751	0.2890
46	Entinostat (3.33)	0.3669	0.3920	73	Dacinostat (0.04)	0.2686	0.2817
47	SNX-2112 (10.0)	0.3625	0.3870	74	AZD-8055 (0.12)	0.2658	0.2785
48	Tacedinaline (10.0)	0.3598	0.3840	75	Carfilzomib (0.04)	0.2647	0.2773
49	TPCA-1 (10.0)	0.3546	0.3781	76	Podophyllotoxin (1.11)	0.2619	0.2742
50	Pevonedistat (3.33)	0.3492	0.3721	77	I-BET-762 (10.0)	0.2610	0.2732
51	Mepacrine (3.33)	0.3451	0.3675	78	Epothilone-b (0.04)	0.2567	0.2684
52	Camptothecin (0.37)	0.3405	0.3624	79	Bazedoxifene (0.04)	0.2561	0.2677
53	Merbarone (10.0)	0.3265	0.3466	80	Ponatinib (1.11)	0.2553	0.2668
54	Tozasertib (10.0)	0.3214	0.3409	81	Tanespimycin (10.0)	0.2542	0.2655
55	Artesunate (10.0)	0.3211	0.3406	82	Fluorouracil (10.0)	0.2539	0.2652
56	Torin-2 (0.37)	0.3207	0.3401	83	Withaferin-a (1.11)	0.2511	0.2621
57	Homoharringtonine (0.04)	0.3194	0.3387	84	Crizotinib (10.0)	0.2454	0.2557
58	Belinostat (10.0)	0.3178	0.3369	85	Refametinib (10.0)	0.2452	0.2554

Ek 12. (Devam)

86	Indibulin (3.33)	0.2446	0.2548	114	Dolastatin-10 (0.04)	0.1941	0.1981
87	Gemcitabine (1.11)	0.2437	0.2537	115	Taselisib (3.33)	0.1910	0.1947
88	Etoposide (10.0)	0.2432	0.2532	116	Lestaurtinib (1.11)	0.1884	0.1917
89	Alvespimycin (0.37)	0.2411	0.2509	117	Bardoxolone-methyl (0.37)	0.1813	0.1837
90	Salvinorin-a (10.0)	0.2409	0.2506	118	Idelalisib (10.0)	0.1788	0.1810
91	Camptothecin (0.04)	0.2371	0.2464	119	Bicalutamide (10.0)	0.1785	0.1806
92	AT-13387 (0.37)	0.2348	0.2437	120	Danuserib (10.0)	0.1759	0.1778
93	SN-38 (0.04)	0.2340	0.2429	121	Doxorubicin (0.04)	0.1739	0.1755
94	Dabrafenib (10.0)	0.2256	0.2334	122	Mitomycin-c (0.04)	0.1736	0.1751
95	Sulforaphane (10.0)	0.2243	0.2320	123	Irinotecan (10.0)	0.1720	0.1733
96	Azacytidine (10.0)	0.2231	0.2307	124	Etoposide (1.11)	0.1708	0.1720
97	NVP-AUY922 (0.04)	0.2229	0.2304	125	AVL-292 (10.0)	0.1693	0.1703
98	AGI-5198 (10.0)	0.2225	0.2300	126	AZD-7762 (10.0)	0.1678	0.1686
99	AZD-8055 (0.37)	0.2211	0.2284	127	JNK-9L (0.37)	0.1648	0.1653
100	SU-11274 (10.0)	0.2207	0.2280	128	KU-55933 (10.0)	0.1646	0.1650
101	Imatinib (10.0)	0.2205	0.2278	129	Griseofulvin (10.0)	0.1645	0.1650
102	Quizartinib (10.0)	0.2154	0.2221	130	CX-5461 (10.0)	0.1640	0.1644
103	LY-294002 (10.0)	0.2153	0.2219	131	Clofarabine (10.0)	0.1634	0.1638
104	MK-2206 (3.33)	0.2150	0.2216	132	Docetaxel (0.37)	0.1620	0.1621
105	AT7867 (10.0)	0.2111	0.2172	133	Mitoxantrone (0.04)	0.1614	0.1615
106	Floxuridine (10.0)	0.2106	0.2166	134	KIN001-244(10.0)	0.1601	0.1600
107	Gemcitabine (0.12)	0.2092	0.2151	135	Linsitinib (10.0)	0.1597	0.1595
108	Tretinoin (3.0)	0.2080	0.2137	136	QL-X-138 (10.0)	0.1560	0.1554
109	AZD-4547 (10.0)	0.2052	0.2106	137	Avagacestat (10.0)	0.1548	0.1541
110	Fulvestrant (0.04)	0.2051	0.2105	138	NVP-BEZ235 (0.37)	0.1537	0.1529
111	Pelitinib (10.0)	0.1968	0.2011	139	NVP-BEZ235 (1.11)	0.1534	0.1525
112	Afatinib (10.0)	0.1965	0.2008	140	Tranylcypromine (10.0)	0.1525	0.1515
113	Bosutinib (10.0)	0.1943	0.1984	141	MK-2206 (10.0)	0.1520	0.1509

Ek 12. (Devam)

142	Genistein (10.0)	0.1513	0.1502	170	Cabozantinib (10.0)	0.1240	0.1196
143	Paclitaxel (0.04)	0.1458	0.1440	171	Serdemetan (10.0)	0.1240	0.1195
144	Tamoxifen (10.0)	0.1451	0.1432	172	ASC-J9 (3.33)	0.1226	0.1180
145	BX-795 (10.0)	0.1416	0.1392	173	Tivozanib (1.11)	0.1215	0.1168
146	Menadione (10.0)	0.1410	0.1386	174	Niclosamide (1.11)	0.1206	0.1157
147	Idelalisib (3.33)	0.1404	0.1379	175	Enzastaurin (10.0)	0.1201	0.1152
148	Curcumin (10.0)	0.1391	0.1364	176	Fludarabine-phosphate (0.12)	0.1186	0.1135
149	Andrographolide (10.0)	0.1386	0.1359	177	Alisertib (0.37)	0.1178	0.1125
150	Sarsagenin (4.8)	0.1372	0.1343	178	Melatonin (10.0)	0.1176	0.1123
151	Ubenimex (10.0)	0.1369	0.1340	179	Cediranib (10.0)	0.1175	0.1123
152	BI-2536 (0.37)	0.1340	0.1308	180	AZD-8931 (10.0)	0.1168	0.1114
153	Cefoperazone (10.0)	0.1329	0.1295	181	Tandutinib (10.0)	0.1166	0.1112
154	Selumetinib (10.0)	0.1323	0.1289	182	Palbociclib (3.33)	0.1163	0.1109
155	Cladribine (1.11)	0.1308	0.1272	183	Troglitazone (10.0)	0.1163	0.1109
156	NU-7441 (10.0)	0.1306	0.1270	184	Nimesulide (10.0)	0.1162	0.1107
157	NPK76-II-72-1 (10.0)	0.1303	0.1266	185	Rosiglitazone (10.0)	0.1159	0.1105
158	PFI-1 (3.33)	0.1294	0.1256	186	Dexamethasone (10.0)	0.1159	0.1104
159	WYE-125132 (0.37)	0.1291	0.1252	187	Dacomitinib (10.0)	0.1144	0.1088
160	Docetaxel (0.04)	0.1282	0.1243	188	Hydroxyurea (10.0)	0.1108	0.1048
161	Temsirolimus (0.37)	0.1270	0.1229	189	Luteolin (10.0)	0.1100	0.1038
162	ZSTK-474 (3.33)	0.1268	0.1227	190	Celecoxib (10.0)	0.1097	0.1035
163	Nilotinib (10.0)	0.1258	0.1216	191	Ebselen (10.0)	0.1089	0.1026
164	Tivozanib (0.37)	0.1258	0.1215	192	Thioridazine (10.0)	0.1075	0.1010
165	Raloxifene (0.04)	0.1257	0.1214	193	Tozasertib (1.11)	0.1059	0.0992
166	Colchicine (0.04)	0.1250	0.1207	194	PD-0325901 (10.0)	0.1052	0.0984
167	Forskolin (10.0)	0.1249	0.1205	195	PIK-93 (10.0)	0.1047	0.0979
168	Zidovudine (10.0)	0.1249	0.1205	196	Toremifene (10.0)	0.1047	0.0978
169	CX-4945 (10.0)	0.1242	0.1198	197	Celastrol (1.11)	0.1041	0.0972

Ek 12. (Devam)

198	Palbociclib (1.11)	0.1023	0.0952	226	Pilaralisib (10.0)	0.0819	0.0723
199	2-methoxyestradiol (3.33)	0.1019	0.0947	227	TAK-715 (10.0)	0.0811	0.0714
200	Noscapine (10.0)	0.1017	0.0945	228	Apabetalone (10.0)	0.0809	0.0712
201	Pazopanib (10.0)	0.1007	0.0934	229	Quercetin (10.0)	0.0809	0.0712
202	Foretinib (3.33)	0.1003	0.0930	230	PLX-4720 (10.0)	0.0797	0.0699
203	NVP-BHG712 (10.0)	0.0994	0.0920	231	Enoxolone (10.0)	0.0797	0.0698
204	Dehydroepiandrosterone (10.0)	0.0989	0.0914	232	Mycophenolic-acid (0.37)	0.0791	0.0692
205	Y-39983 (10.0)	0.0988	0.0913	233	Letrozole (0.04)	0.0788	0.0688
206	Norfloxacin (10.0)	0.0982	0.0905	234	Leflunomide (10.0)	0.0785	0.0685
207	Cabozantinib (3.33)	0.0972	0.0894	235	Capsaicin (10.0)	0.0779	0.0678
208	Ursolic-acid (10.0)	0.0969	0.0891	236	MLN-8054 (1.11)	0.0775	0.0673
209	GDC-0068 (10.0)	0.0957	0.0878	237	ASA-404 (10.0)	0.0770	0.0668
210	IOX2 (1.11)	0.0948	0.0868	238	Resveratrol (10.0)	0.0766	0.0664
211	Amonafide (1.11)	0.0947	0.0867	239	Trifluoperazine (10.0)	0.0763	0.0661
212	Erlotinib (10.0)	0.0944	0.0863	240	AZD-7762 (3.33)	0.0760	0.0656
213	KIN001-260 (10.0)	0.0942	0.0861	241	Lapatinib (10.0)	0.0755	0.0652
214	LDN-193189 (1.11)	0.0931	0.0849	242	ZSTK-474 (10.0)	0.0754	0.0651
215	Radicalcol (0.04)	0.0894	0.0807	243	GSK-429286A (10.0)	0.0752	0.0648
216	Phenformin (10.0)	0.0887	0.0799	244	3-deazaadenosine (0.12)	0.0752	0.0648
217	Bexarotene (10.0)	0.0878	0.0789	245	Miltefosine (10.0)	0.0745	0.0640
218	Metformin (10.0)	0.0877	0.0788	246	ABT-737 (10.0)	0.0744	0.0639
219	NVP-TAE226 (0.37)	0.0876	0.0787	247	Cepharanthine (3.33)	0.0728	0.0621
220	Canertinib (10.0)	0.0876	0.0787	248	Mercaptopurine (3.33)	0.0727	0.0620
221	Metronidazole (10.0)	0.0848	0.0756	249	Nelarabine (10.0)	0.0727	0.0620
222	Talazoparib (3.33)	0.0845	0.0753	250	PHA-793887 (1.11)	0.0719	0.0611
223	Alpelisib (10.0)	0.0839	0.0745	251	Roscovitine (10.0)	0.0719	0.0611
224	PD-153035 (3.33)	0.0828	0.0733	252	Olaparib (10.0)	0.0718	0.0609
225	Golvatinib (10.0)	0.0819	0.0724	253	Novobiocin (10.0)	0.0716	0.0607

Ek 12. (Devam)

254	Vorinostat (3.33)	0.0714	0.0605	282	Finasteride (10.0)	0.0550	0.0421
255	Ciprofloxacin (10.0)	0.0713	0.0604	283	Sorafenib (3.33)	0.0548	0.0419
256	Lonafarnib (0.04)	0.0708	0.0598	284	Semaxanib (1.11)	0.0546	0.0417
257	Ibrutinib (10.0)	0.0703	0.0593	285	Dasatinib (10.0)	0.0540	0.0410
258	FK-866 (0.04)	0.0703	0.0593	286	Chrysin (10.0)	0.0540	0.0410
259	Loratadine (10.0)	0.0698	0.0587	287	KIN001-266 (10.0)	0.0533	0.0402
260	Salirasib (10.0)	0.0696	0.0585	288	Naproxen (10.0)	0.0532	0.0401
261	A-769662 (10.0)	0.0684	0.0572	289	Cytarabine (1.11)	0.0519	0.0386
262	Venetoclax (10.0)	0.0653	0.0537	290	Diethylstilbestrol (3.33)	0.0511	0.0378
263	SB-590885 (10.0)	0.0648	0.0531	291	Verapamil (10.0)	0.0509	0.0376
264	Arglabin (3.33)	0.0647	0.0530	292	GDC-0068 (1.11)	0.0508	0.0374
265	JNJ-38877605 (10.0)	0.0647	0.0530	293	Amuvatinib (1.11)	0.0497	0.0362
266	Licochalcone-a (10.0)	0.0634	0.0516	294	Disulfiram (0.12)	0.0491	0.0356
267	Doramapimod (10.0)	0.0634	0.0515	295	ACY-1215 (3.33)	0.0489	0.0353
268	CPI-613 (10.0)	0.0629	0.0510	294	Crizotinib (3.33)	0.0475	0.0337
269	Mefloquine (10.0)	0.0627	0.0508	297	Temozolomide (10.0)	0.0471	0.0333
270	Honokiol (10.0)	0.0625	0.0506	298	Trametinib (10.0)	0.0469	0.0331
271	Alectinib (10.0)	0.0605	0.0484	299	Vismodegib (10.0)	0.0468	0.0329
272	Lenalidomide (10.0)	0.0603	0.0481	300	Dasatinib (1.11)	0.0468	0.0329
273	BIX-02189 (10.0)	0.0601	0.0479	301	GW-843682X (0.37)	0.0465	0.0326
274	TWS-119 (10.0)	0.0595	0.0472	302	Haloperidol (10.0)	0.0462	0.0322
275	Tacalcitol (0.04)	0.0595	0.0472	303	Aspirin (10.0)	0.0461	0.0321
276	Fingolimod (3.33)	0.0585	0.0461	304	Motesanib (10.0)	0.0458	0.0318
277	PF-562271 (3.33)	0.0583	0.0458	305	BX-912 (10.0)	0.0457	0.0317
278	Estradiol (10.0)	0.0578	0.0453	306	Primaquine (10.0)	0.0457	0.0317
279	Nintedanib (10.0)	0.0570	0.0444	307	Ruxolitinib (10.0)	0.0456	0.0316
280	AGI-6780 (3.33)	0.0565	0.0438	308	Orlistat (10.0)	0.0448	0.0307
281	Chlorambucil (10.0)	0.0563	0.0436	309	NSC-4644 (4.52)	0.0447	0.0306

Ek 12. (Devam)

310	AICA-ribonucleotide (10.0)	0.0438	0.0295	328	Valproic-acid (10.0)	0.0348	0.0194
311	Formestane (10.0)	0.0435	0.0293	329	PD-184352 (10.0)	0.0340	0.0186
312	pd-173074 (10.0)	0.0433	0.0290	330	Hydrocortisone (10.0)	0.0339	0.0185
313	Cholic-acid (10.0)	0.0427	0.0283	331	Imexon (10.0)	0.0339	0.0185
314	AS-601245 (1.11)	0.0423	0.0279	332	Mitomycin-c (0.12)	0.0328	0.0173
315	Levofloxacin (10.0)	0.0398	0.0251	333	PD-0325901 (1.11)	0.0327	0.0171
316	SB-216763 (10.0)	0.0395	0.0248	334	Elesclomol (0.04)	0.0323	0.0167
317	Afatinib (3.33)	0.0391	0.0243	335	FR-180204 (10.0)	0.0323	0.0167
318	Pterostilbene (10.0)	0.0387	0.0239	336	AZD-6482 (10.0)	0.0311	0.0154
319	Midostaurin (0.37)	0.0371	0.0220	337	KIN001-270 (10.0)	0.0310	0.0152
320	Masitinib (10.0)	0.0369	0.0219	338	Erlotinib (0.12)	0.0296	0.0137
321	GDC-0941 (0.37)	0.0369	0.0218	339	Gefitinib (3.33)	0.0288	0.0128
322	Indomethacin (10.0)	0.0363	0.0211	340	Sirolimus (0.04)	0.0270	0.0108
323	Geldanamycin (0.04)	0.0361	0.0209	341	Gefitinib (10.0)	0.0227	0.0059
324	CHIR-99021 (10.0)	0.0359	0.0207	342	LY-2334737 (0.37)	0.0219	0.0050
325	Betulinic-acid (10.0)	0.0357	0.0205	343	Rucaparib (3.33)	0.0204	0.0033
326	Navitoclax (10.0)	0.0355	0.0203	344	OSI-027 (1.11)	0.0196	0.0024
327	Enoxacin (10.0)	0.0352	0.0199	345	Veliparib (10.0)	0.0174	0.0000

YAYINLAR

SCI, SSCI ve AHCI İndekslerine Giren Dergilerde Yayınlanan Makaleler

1. **Ünsal Ü**, Cüvitoğlu A, Turhan K, Işık Z (2022). NMSDR: Drug Repurposing Approach Based on Transcriptome Data and Network Module Similarity. Molecular Informatics 42(3): e2200077.

Diğer Dergilerde Yayınlanan Makaleler

- 1 Turan Kurtaran A, **Ünsal Ü**, Koca A (2021). Okul Türü, Akademik Başarı ve Sosyo-Demografik Faktörlerin Sınav Kaygısı Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi. Uluslararası İktisadi ve İdari İncelemeler Dergisi. 33, 213-230.
- 2 Kesemen O, Özkul E, **Ünsal Ü** (2020). Confidence Regions For Bivariate Probability Density Functions Using Polygonal Areas. Communications Faculty Of Sciences University of Ankara-Series A1 Mathematics and Statistics,69 (1), 276-306.

BİLDİRİLER

Hakemli Kongre / Sempozyum Bildiri Kitaplarında Yer Alan Bildiriler

- 1 Uluçam Atay G, Bayramoğlu G, Tosun İ, **Ünsal Ü** (2021). Karbapenem Dirençli {Acinetobacter baumannii} Klinik İzolatlarının Moleküler Epidemiyolojisinin Araştırılmasında Farklı Yöntemlerin Karşılaştırılması. 6. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Hibrid Kongresi. 20-24 Ekim 2021.
- 2 Turan Kurtaran A, Koca A, **Ünsal Ü** (2021). Lise Son Sınıf Öğrencilerinin Sosyo-Demografik Özelliklerine Göre Sınav Tutumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. 1. Uluslararası Sosyal Bilimler Kongresi , Ankara, Türkiye, 8 - 14 Şubat 2021.
- 3 **Ünsal Ü**, Cüvitoğlu A, Işık Z, Tuthan K (2019). Review of Drug Repositioning with Network Analysis in Cancer. The International Symposium on Health Informatics and Bioinformatics, İzmir, Türkiye, 17 - 19 Ekim 2019.
- 4 Kangalgil M, Öztürk E, Tok Ö, **Ünsal Ü**, Kahveci B (2018). 0-6 Aylık İnfant Formül Mamalarının Aminoasit Kompozisyonlarının Değerlendirilmesi. 6. Uluslararası Fetal HayattanCocukluga ilk 1000 gun Gebe-Cocuk-Beslenme Kongresi, Antalya, Türkiye, 14 - 18 Mart 2018.
- 5 **Ünsal Ü**, Kurnaz FS, Turhan K (2017). Compare Classification Accuracy of Support Vector Machines and Decision Tree for Hepatitis Disease. 10th International Statistics Congress, Ankara, Türkiye, 6 - 08 Aralık 2017.

- 6 Yılmaz G, **Ünsal Ü** (2017). Eczane Hizmetleri Hakkında Eczacıların Değerlendirmeleri: Trabzon İli Örneği. 1. Uluslararası 11. Sağlık ve Hastane İdaresi Kongresi, Trabzon, Türkiye, 13 - 15 Ekim 2017.
- 7 Yılmaz G, **Ünsal Ü**, Acar G, Parlak B, Topbaş M (2017). Tamamlayıcı veya Destekleyici Sağlık Sigortası Hakkında Trabzon İlindeki Sağlık Yöneticilerinin Görüş ve Düşünceleri. 1. Uluslararası 11. Sağlık ve Hastane İdaresi Kongresi, Trabzon, Türkiye, 13 - 15 Ekim 2017.
- 8 Kurt B, **Ünsal Ü**, Ünsal S, Turhan K (2017). Radyoterapi Yanıtındaki Değişimleri Etkileyen İnsan Genlerinin Model Organizmalar Yardımıyla Çıkarımı. Uluslararası Katılımlı 10. Tıp Bilişimi Kongresi, Antalya, Türkiye, 13 - 15 Ekim 2017.
- 9 Ünsal S, Acar AC, İtik M, Kurt B, **Ünsal Ü**, Turhan K (2017). A framework for applying bioinformatics analysis of drug resistance to mathematical tumor models. NGS Tech Applications Congress 2017, Amerika Birleşik Devletleri, 25 - 26 Temmuz 2017.
- 10 Turhan K, Kurt B, Ünsal S, İtik M, **Ünsal Ü** (2017). A Method for Exploring Roots of Radiation Resistance in Cancer. NGS&Clinical Applications, Philadelphia, Amerika Birleşik Devletleri, 25 - 29 Temmuz 2017.
- 11 **Ünsal Ü**, Yılmaz G, Turhan K (2017). Sağlık Yönetiminde Sosyal Ağ Analizi Yaklaşımı. Tıp Bilişiminde Yenilikler Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 25 Mart 2017.
- 12 Kurt B, **Ünsal Ü** (2016). Survival Analysis of ERCC1 Biomarker in Platinum-based Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 18.Ulusal Biyoistatistik Kongresi ve 1. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi, Antalya, Türkiye, 26 - 29 Ekim 2016..
- 13 **Ünsal Ü**, Kurt B, Turhan K (2016). A Gentle Introduction to Network Biology Analysis Methods. 18.Ulusal Biyoistatistik Kongresi ve 1. Uluslararası Biyoistatistik Kongresi, Antalya, Türkiye, 26 - 29 Ekim 2016
- 14 Tiryaki BK, Kesemen O, **Ünsal Ü** (2014). A Novel Method For Random Numbers Generating In The Polygonal Area. 9th International Statistic Days Symposium, Antalya, Türkiye, 10 - 14 Mayıs 2014.
- 15 Yeginoğlu Y, Kesemen O, **Ünsal Ü** (2014). Polygonal Approach in Determining 2D Confidence Region of Multimodal Distribution Function Using Monte Carlo Method. 9th International Statistics Day Symposium, Antalya, Türkiye, 10 - 14 Mayıs 2014.

- 16 Kesemen O, **Ünsal Ü** (2013). Determination Mine Reserve Area in Open Pit with Particle Swarm Optimization (PSO). 8th International Statistics Congress, Antalya, Türkiye, 27 - 30 Ekim 2013.
- 17 Kesemen O, Yeginoğlu Y, **Ünsal Ü** (2013). Grade Classification Using Automatic Adaptive Percentile. First International Instructional Technologies & Teacher Education Symposium, Trabzon, Türkiye, 26 - 28 Haziran 2013.
- 18 Kesemen O, **Ünsal Ü** (2012). Generating Random Points from Arbitrary Distribution in Polygonal Area. First International Conference on Analysis and Applied Mathematics, Gümüşhane, Türkiye, 18 - 21 Ekim 2012.

