

Enerji Metabolizması Enzimlerinden İzositrat Dehidrogenazla İlgili Çalışmaların Bibliyometrik Analizi*

Bibliometric Analysis of Studies on the Energy Metabolism Enzyme Isocitrate Dehydrogenase

Cem Yalaza¹

¹Dr. Öğr. Üyesi, Toros Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü
<https://orcid.org/0000-0002-9073-5611>

ÖZ

Amaç: İzositrat dehidrogenaz (IDH), Krebs döngüsünde ve hücresel enerji metabolizmasında yer alan önemli bir enzimdir. Birçok kanser türünde prognostik, diyagnostik ve terapötik bir hedef olduğu belirtilmektedir. Bu durum IDH enzimini popüler bir çalışma konusu haline getirmektedir. Bu çalışmada da, IDH molekülünün bibliyometrik göstergeler kullanılarak WoS veri tabanında incelenmesi, yapılan çalışmaların Türkiye ölçeğinde değerlendirilmesi ve geleneksel tıbbın bu çalışmalardaki yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: WoS veri tabanında "IDH", "Isocitrate dehydrogenase" ve "traditional medicine" anahtar kelimeleri ile tarama yapılmıştır. Bu taramada özet, başlık ve anahtar kelimelerde arama gerçekleştirilmiş, 1980-2022 yılları arasında yayınlanmış orijinal araştırma makalelerinin verilerine erişebilmek için "Article" seçeneği kullanılmıştır.

Bulgular: Konuyla ilgili 11.982 yayın içerisinde 2022 yılının sonuna kadar toplamda 9.103 araştırma makalesine ulaşılmıştır. Son yıllarda çalışma sayılarında artış olduğu, en fazla sayıda makalenin 2021 yılında yayınlandığı (n=995), en çok kullanılan dilin %98,363 ile İngilizce olduğu, en üretken ülkenin 2.696 çalışmayla ABD olduğu, Türkiye'nin 97 çalışmayla 23. sırada yer aldığı tespit edilmiştir. Geleneksel tıpla ilgili 16 araştırma makalesinin yayınlandığı belirlenmiştir.

Sonuç: IDH günümüzde güncel bir çalışma konusudur. Buna rağmen, geleneksel tıpla ilgili çalışmalar ise çok az sayıdadır. Türkiye adresli çalışmaların bu güncel konuyla ilgili uluslararası sıralamalardaki yerini daha yukarılara taşıyabilmesi için daha çok çalışmanın yapılması ve makalenin yayınlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: IDH, WoS, Bibliyometri, Geleneksel Tıp

ABSTRACT

Objective: Isocitrate dehydrogenase (IDH) is an important enzyme involved in the Krebs cycle and cellular energy metabolism. It is stated to be a prognostic, diagnostic, and therapeutic target in many cancer types. This makes the IDH enzyme a popular subject of scientific research. This current study aimed to examine the IDH molecule in the WoS database using bibliometric indicators, evaluate the studies conducted in Turkey, and determine the place of traditional medicine in IDH studies.

Materials and Methods: "IDH", "Isocitrate dehydrogenase", and "traditional medicine" keywords were used for search in the WoS database. This search was performed in the abstract, title, and keywords. The "Article" option was used to access the data of original research articles published between 1980-2022.

Results: A total of 9.103 research articles were reached by the end of 2022 among 11.982 publications. It has been determined that there has been an increase in the number of studies in recent years, the highest number of articles were published in 2021 (n=995), the most used language was English with 98,363%, the most productive country was the USA with 2.696 studies, and Turkey ranked 23rd with 97 studies. It has been determined that 16 research articles about traditional medicine have been published.

Conclusion: IDH is a current research topic. However, studies on traditional medicine about IDH are very few. More research should be done and more articles should be published for the studies from Turkey to take place in the international rankings on this current topic.

Keywords: IDH, WoS, Bibliometry, Traditional Medicine

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi 2023; 13 (2):437-444

DOI: 10.31020/mutfd.1262989

e-ISSN: 1309-8004

Geliş Tarihi – Received: 14 Mart 2023; Kabul Tarihi - Accepted: 20 Nisan 2023

İletişim - Correspondence Author: Cem Yalaza <cemyalaza@gmail.com>

Giriş

Hücrel enerji metabolizması son yıllardaki önemli çalışma alanlarından biridir. Enerji metabolizmasında rol alan enzimler ve bu enzimlerin genlerindeki aktivite kaybı, ekspresyon değişiklikleri, genetik mutasyonları gibi durumların kanser başta olmak üzere birçok patoloji ile ilişkilendirildiği çalışmaların sayısındaki artış bu konunun önemini göstermektedir. İzositrat dehidrogenaz (IDH) söz konusu araştırmalarda sık çalışılan belirteçlerden ve hücrel solunum için gerekli Krebs döngüsü enzimlerinden biridir. IDH1 ve/veya IDH2'de meydana gelen mutasyonlar glioma, akut miyeloid lösemi, kolanjiokarsinom ve kondrosarkom dahil olmak üzere birçok kanser türünde tespit edilmiştir.¹

IDH'nin hücrel enerji metabolizmasında önemli bir yeri vardır ve IDH1, IDH2, IDH3 olmak üzere üç izoformu bulunmaktadır.² IDH1 ve IDH2 genlerinin birçok kanser türünde mutasyona uğradığı tespit edilmiştir.³ Bu mutasyonlardan bazılarının farklı kanser türlerinde diagnostik, prognostik ve terapötik parametreler olarak değerlendirilebilecekleri ifade edilmektedir.^{4,5} Birçok çalışmada da bu düşüncüyü destekler sonuçlar yer almaktadır. Bununla birlikte, IDH'nin kanser dışında benign hastalıklarda da potansiyel rolünün olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.⁶

IDH1 ve 2 enzimlerindeki mutasyonların gliomalarda önemli bir prognostik biyobelirteç olduğu belirtilmektedir. Bu enzim formları hücrel metabolizmada birçok anahtar rol oynarlar ve ayrıca hücreleri oksidatif hasardan korurlar. IDH mutasyonları düşük dereceli gliomalardan gelişen glioblastomaların yanı sıra Dünya Sağlık Örgütü derecelendirmesine göre II. ve III. derece gliomaların çoğunda bulunmaktadır.⁷ IDH2'nin hücre proliferasyonunda etken olarak meme kanserinin gelişmesinde rolü olduğu ve ayrıca ER-pozitif meme kanseri için prognostik bir faktör olduğu da bildirilmiştir.⁸

Geleneksel tıp, çok uzun zamandır hastalıkların tedavisinde kullanılan doğal ürünlerden elde edilmiş ilaçları ve manuel teknikleri içeren sağlık uygulamaları olarak tanımlanmaktadır. En iyi bilinenler Çin, Hint ve Arap geleneksel tıp uygulamalarıdır.⁹ Geleneksel tıpla ilgili WoS veri tabanında on binlerce çalışma olmasına rağmen son dönemlerde enerji metabolizmasındaki moleküler çalışmalarda sıkça yer alan IDH ile geleneksel tıp ilişkili çalışmalar çok yaygın değildir.

Günümüzde, bibliyometrik analizlerin yapılabileceği farklı veri tabanları bulunmaktadır. Bu çalışmada, Web of Science (WoS) veri tabanı kullanılmıştır ve 1980 yılından 2022 yılının bitimine kadar geçen sürede IDH ile ilgili yayınlanmış araştırma makalelerinin bibliyometrik analizi gerçekleştirilmiştir. Bu makaleler içerisinde geleneksel tıp çalışmaları tespit edilmiş ve bibliyometrik açıdan incelenmiştir. Ayrıca, Türkiye'de yapılan çalışmaların uluslararası alandaki yerinin belirlenmesi için Türkiye ölçekli analizler yapılmıştır. Bu rapor konuyla ilgili özgün ve güncel bilgileri içermektedir.

Gereç ve Yöntem

WoS veri tabanındaki indekslerin tamamı kullanılarak "IDH", "Isocitrate dehydrogenase" ve "traditional medicine" anahtar kelimeleri ile tarama yapılmıştır. Bu taramada özet, başlık ve anahtar kelimelerde arama gerçekleştirilmiş, orijinal araştırma makalelerinin verilerini elde edebilmek için "Article" seçeneği kullanılarak veri tabanında yayınlanmış toplamda 9.103 çalışmaya ulaşılmıştır. Bu sayı WoS veri tabanında IDH ile ilgili ilk yayın tarihi olarak tespit edilen 1980'den 2022 yılının sonuna kadar yapılmış araştırma makalelerini göstermektedir. Elde edilen veriler, 1-31 Ocak 2023 tarihleri arasında atıf sayısı, yayın yılı, yayın kategorisi ve indeksi, yazarlar, ülkeler, kurumlar, çalışmaların dili, finansman desteği sağlayan kuruluşlar ve yayımcılar açısından analiz edilmiştir. Ayrıca, geleneksel tıp çalışmaları belirlenmiş ve bibliyometrik açıdan değerlendirilmiştir. Yapılan bibliyometrik analizlerde Excel programından yararlanılmıştır. Veri tabanından ve yapılan analizlerden tablo ve grafikler oluşturulmuş, bunlar bibliyometrik değerlendirmede kullanılmıştır.

Kullanılan anahtar kelimelerle ulaşılamayan ve WoS veri tabanında taranmayan yayınlar bu çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Söz konusu çalışmanın gerçekleştirilmesi için etik kurul onayı gerekmemektedir.

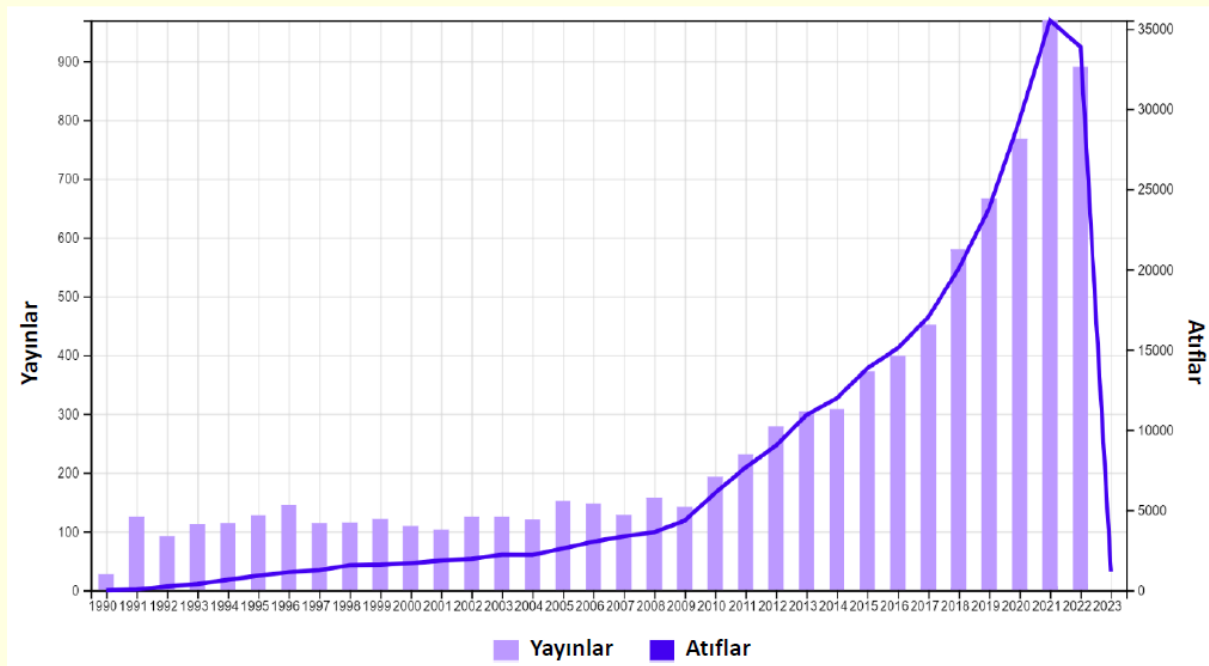
Bulgular

IDH ile ilgili WoS veri tabanında yapılan ilk taramada toplamda 11.982 çalışma tespit edilmiştir. Konuyla ilgili ilk çalışmaların 1980 yılında yayınlandığı belirlenmiştir. Araştırma makalelerinin verilerine erişmek için yapılan araştırma sonucunda 2022 yılı sonuna kadar toplamda 9.103 çalışmaya ulaşılmıştır. Son on yılda önceki yıllara göre çalışma sayısında artış olduğu görülürken en fazla sayıda araştırma makalesinin 2021 yılında (n=995, %10.930) yayınlandığı tespit edilmiştir (**Tablo 1**). Son on yılda yapılan çalışmalar tüm araştırmaların %60'tan fazlasını oluşturmaktadır.

Tablo 1. Son on yılda IDH ile ilgili çalışmaların sayısal ve oransal dağılımı

Yayın Yılı	Yayın Sayısı	Oranı
2021	995	10,930%
2022	910	9,997%
2020	769	8,448%
2019	666	7,316%
2018	580	6,372%
2017	452	4,965%
2016	399	4,383%
2015	373	4,098%
2014	308	3,383%
2013	304	3,340%

Atıf sayıları yıllara göre incelendiğinde, hem atıf sayılarının hem de çalışma sayısının arttığı gözlemlenmiştir (**Şekil 1**).



Şekil 1. Yıllara göre yayın ve atıf sayıları

En çok IDH çalışması bulunan 10 yazar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (**Tablo 2**). Türkiye'de konuyla ilgili en çok çalışmayı 11 araştırma makalesi yayınlayan Koray Özdoğan gerçekleştirmiştir.

Tablo 2. En çok IDH yayını yapmış ilk 10 yazar, yayın sayıları ve bu yayınların genele oranı

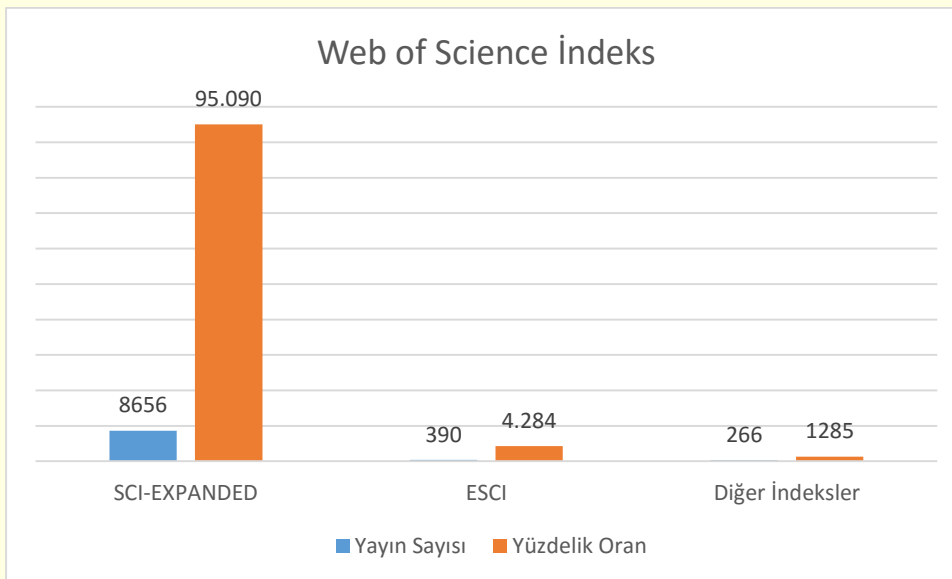
Yazar	Yayın Sayısı	Oranı (%)
Von Deimling A	123	1,351
Park JW	97	1,066
Wick W	83	0,912
Colman RF	73	0,802
Jiang T	70	0,769
Weller M	70	0,769
Zhang Y	67	0,736
Kim SH	65	0,714
Wang Y	63	0,692
Reifenberger G	58	0,637

En fazla sayıda atıf almış ilk 10 makale aşağıdaki tabloda yer almaktadır (**Tablo 3**). Türkiye ölçeğinde yapılan değerlendirme sonucunda 182 kez atıf alan çalışmanın ilk sırada olduğu belirlenmiştir.¹⁰

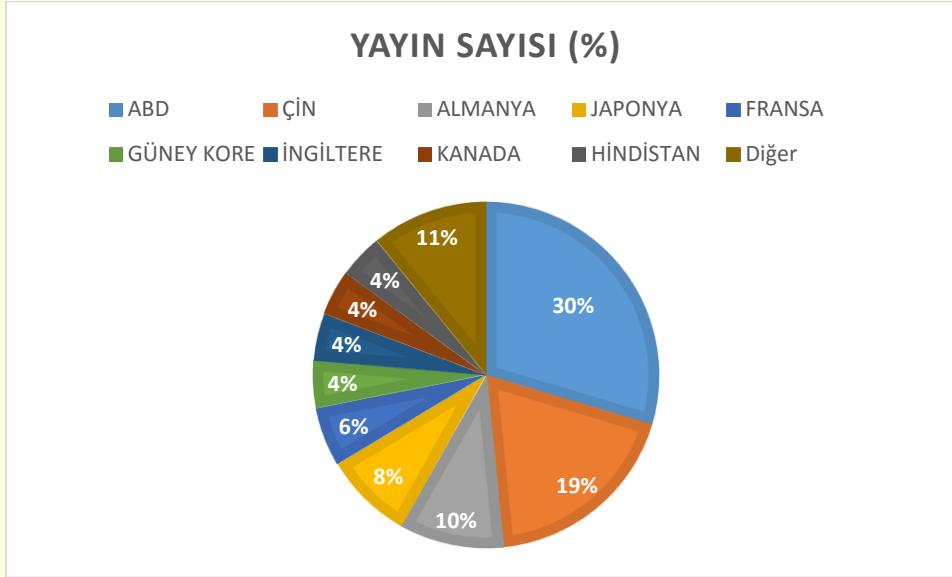
Tablo 3. En fazla sayıda atıf almış ilk 10 makale

Yazar	Yayın Yılı	Atıf Sayısı
Parsons, DW. ¹¹	2008	4.236
Yan, H. ¹²	2009	3.974
Dang, L. ¹³	2009	2.503
Figueroa, ME. ¹⁴	2010	1.908
Brat, DJ. ¹⁵	2015	1.879
Ward, PS. ¹⁶	2010	1.441
Lu, C. ¹⁷	2012	1.346
Turcan, S. ¹⁸	2012	1.318
Eckel-Passow, JE. ¹⁹	2015	1.240
Metallo, CM. ²⁰	2012	1.205

WoS kategorisine göre en fazla çalışma onkoloji (n=1.772, %19,466) alanında gerçekleştirilmiştir. Bu alandan sonra sırasıyla biyokimya/moleküler biyoloji (n=1.565, %17,192), klinik nöroloji (n=1.246, %13,688), hücre biyolojisi (n=566, %6,218) ve patoloji (n=520, %5,712) gelmektedir. Bu çalışmalar WoS endeksine göre incelendiğinde 8656 çalışmanın (%95,090) Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) kapsamında, 390 çalışmanın (%4,284) ise Emerging Sources Citation Index (ESCI) kapsamında olduğu tespit edilmiştir (**Şekil 2**). Türkiye adresli çalışmalar analiz edildiğinde, bunların 91 tanesinin (%93,814) SCI-Expanded, altı tanesinin (%6,186) ESCI kapsamında olduğu belirlenmiştir.

**Şekil 2.** WoS endeksine göre çalışmaların sınıflandırılması

Veriler analiz edildiğinde yayınlanmış araştırma makalelerinin %98,363'ünün (n=8.954) İngilizce dili kullanılarak yazıldığı tespit edilmiştir. %0,022'lik bir oranla 2 makalenin dili ise Türkçedir. İngilizceden sonra en çok kullanılan diller sırasıyla Rusça (n=33, %0,363) ve Almancadır (n=30, %0,330). En çok çalışma Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) (n=2.696) gerçekleştirilmiştir. ABD'yi sırasıyla Çin (n=1.711) , Almanya (n=887) ve Japonya (n=753) takip etmektedir (**Şekil 3**). Türkiye 97 çalışma (%1,066) ile ülkeler sıralamasında 129 ülke arasında 23. sırada bulunmaktadır.



Şekil 3. Yayın sayısının ülkelere göre oransal dağılımı.

Farklı ülkelerden 28 kurumun 100'ün üzerinde IDH ile ilgili makalesi bulunmaktadır. Bunlardan öncü olan ilk 10 kurum, bunların yayın sayıları ve oransal değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (**Tablo 4**).

Tablo 4. En fazla sayıda yayın yapmış ilk 10 kurum

Kurum	Yayın Sayısı	Oranı (%)
University of California	379	4,163
Helmholtz Association	352	3,867
Udice French Research Universities	325	3,570
University of Texas	306	3,362
Harvard University	286	3,142
German Cancer Research Center (DKFZ)	278	3,054
Ruprecht Karls University Heidelberg	227	2,494
Centre National De La Recherche Scientifique (CNRS)	217	2,384
Capital Medical University	204	2,241
Institut National De La Sante Et De La Recherche Medicale (INSERM)	200	2,197

IDH çalışmalarına en fazla finansman desteği sağlayan kuruluşlar olarak ABD'den HHS (n=1.222, %13,424) ve NIH (n=1.216, %13,358), Çin'den de NSFC (n=1.216, %13,358) ilk 3 sırayı almaktadır. Türkiye adresli çalışmalar en fazla TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir (n=6, %6,186). Çalışmaların en çok yer aldığı yayıncılar ise sırasıyla Springer Nature (n=1.739, %19,104), Elsevier (n=1.722, %18,917) ve Wiley (n=860, %9,447) olmuştur.

IDH ile ilgili 16 geleneksel tıp araştırma makalesine ulaşılmıştır. Bu çalışmaların 14'ü SCI-expanded, 2'si ESCI kapsamında çalışmalardır. Bu konuda en fazla çalışma Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılmıştır (n=6). WoS kategorileri değerlendirildiğinde en fazla çalışmanın farmakoloji (n=3) ve bitki bilimleri (n=3) alanında yapıldığı tespit edilmiştir. En çok çalışmanın yayınlandığı yayıncı Elsevier (n=5) olmuştur. Literatürde yer alan IDH ile ilgili geleneksel tıp çalışmalarının tamamı İngilizce dilinde yayınlanmıştır. IDH ile ilgili Türkiye kaynaklı hiçbir geleneksel tıp çalışması bulunmamaktadır.

Tartışma

Bibliyometrik analiz, belirli bir konu veya alanla ilgili tüm yayınları kapsayarak temel araştırmaları, yazarları ve aralarındaki ilişkiyi tanımlayan bilgisayar destekli bir araştırma yöntemidir.²¹ Büyük hacimli bilimsel verileri keşfetmek ve analiz etmek için kullanılmaktadır. Son yıllarda iř ve ticari araştırmalarda da büyük bir popülerlik kazanmıştır. Hem iř hem de bilimsel alanda kullanılan önemli bir yöntem olmasına rağmen özellikle iř/ticaret alanında halen gelişmeye açık yönleri olduğu belirtilmektedir.²²

IDH, alfa-ketoglutarat ve karbon dioksit ile sonuēlanan izositratın oksidatif dekarboksilasyon tepkimesini katalize eden krebs dōngüsü enzimidir. Sitozolik ve mitokondriyal izoformları bulunmaktadır.²³ IDH çok uzun zamandır bilinmesine rağmen kanser araştırmaları ve tümör patogenezindeki rolünün anlaşılması için yapılan çalışmalar nispeten yakın tarihlidir. Bilimsel araştırmalar IDH'ın hücrenel enerji metabolizmasındaki önemini belirtmekte ve başta gliomalar olmak üzere farklı kanser türlerinin de moleküler patolojik süreçlerinde rol oynadığını göstermektedir.²⁴ IDH mutasyonlarının prognostik faktörler ve tanı/televi göstergeleri olarak belirtildiği birçok çalışma bulunmaktadır.²⁵

Bu çalışmada, bibliyometrik analizlerin bilimsel verileri işleme ve analiz etme metodolojisinden yararlanarak IDH molekülü ile ilgili yapılan araştırma makaleleri incelenmiştir. Son yıllarda yayın ve atıf sayılarındaki artış konunun ne kadar güncel olduğunu göstermektedir. 2022 yılı sonuna kadar yapılan bibliyometrik incelemede en fazla sayıda araştırma makalesinin ABD adresli olduğu ve en çok makalenin 2021 yılında yayınlandığı tespit edilmiştir. Konuya en fazla fon sağlayan ilk iki kurumun ABD adresli olduğu düşünöldüğünde toplam yayınların %30'unun ve konuyla ilgili en çok yayın yapmış kurumun ABD adresli olması olağandır. Ayrıca atıf sayılarında da ABD'li araştırmacı D. Williams Parsons ilk sırada yer almaktadır. Buna rağmen yayın sayısı analiz edildiğinde en fazla sayıda makaleye Almanya adresli araştırmacı Andreas von Deimling'in sahip olduğu saptanmıştır.

Birçok bilimsel makalede olduğu gibi IDH ile ilgili araştırmalarda da en çok kullanılan dil İngilizce olmuştur. Günümüzde İngilizcenin bilimsel metinlerde uluslararası ortak bir dil olması bu hususta önemli bir etkidir. Türkiye adresli çalışmalarda dahil olmak üzere yayınların çok büyük bir kısmı SCI-Expanded kapsamındadır. Bu durum konunun yayımcılar tarafından da önemsendiğini ve tabii ki IDH molekülünün özellikle tıp araştırmalarındaki önemini göstermektedir. Daha çok kanser çalışmalarında IDH'nin araştırıldığını WoS kategorilerinde yapılan incelemeyle görmek mümkündür. Bu konuyla ilgili yayınlanmış araştırma makalelerinde ilk sırada onkoloji kategorisi yer almaktadır.

Türkiye ölçekli yapılan analizde ölkemizin 97 çalışmayla 23. sırada olduğu, atıf sayılarında da ilk sıralarda olmadığı belirlenmiştir. Bu durum ölkemizde konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaē duyulduğunu göstermektedir. Çalışma sayısının ve buna bağlı olarak araştırma makalelerinin artması ölkemizin ve bilim insanlarımızın uluslararası sıralamalarda daha iyi yerlerde olmasına olanak sağlayacaktır. Bununla birlikte, Türkiye adresli çalışmaların neredeyse tamamının SCI-Expanded kapsamında olduğu düşünöldüğünde, ölkemizde konuyla ilgili nitelikli yayınların üretilebildiği sonucuna varılmaktadır.

IDH ile ilgili 9.103 araştırma makalesinin sadece 16 tanesinin geleneksel tıpla ilgili olduğu belirlenmiştir. Bunların tamamı SCI-Expanded ve ESCI indekslerinde taranan ve İngilizce dilinde yazılmış makalelerdir. Ayrıca, ağırlıklı olarak farmakoloji ve bitki bilimi kategorilerinde değerlendirilmektedirler. Bu konuda 6 çalışmayla Çin Halk Cumhuriyeti en ön sırada yer almaktadır. Geleneksel tıbbın halen sıkça uygulandığı bir ölkede olduğu düşünöldüğünde en fazla çalışmanın Çin'de yapılmış olması şaşırtıcı değildir. Bununla birlikte, geleneksel tıpla ilgili alanlarda IDH araştırmalarının çok fazla yer almadığı göze çarpmaktadır. Ölkemizde ise konuyla ilgili hiçbir yayına ulaşılamamıştır.

Son yıllarda oldukça popöler bir konu haline gelen enerji metabolizması ve buna bağlı olarak IDH çalışmalarında özellikle son yıllarda büyük bir artış olduğu gözlenmektedir. IDH'deki mutasyonların

biyokimyasal ve moleküler süreçler sonucunda klinik etkilerinin tespit edilmesinin gün geçtikçe daha fazla sayıda çalışma yapılmasını teşvik ettiği düşünülmektedir. Yapmış olduğumuz bibliyometrik analizde de son on yılda IDH çalışmalarındaki artışın seviyesi dikkat çekmektedir. IDH'nin kanser başta olmak üzere diğer hastalıklardaki rolü halen çok güncel bir konudur, aydınlatılması gereken süreçleri vardır ve araştırmacılar tarafından da önemli bir çalışma hedefi olarak görülmektedir. Tüm bunlar IDH ile ilgili yapılacak araştırmaların önümüzdeki yıllarda artmaya devam edeceğine işaret etmektedir.

Sonuç ve Öneriler

IDH araştırmalarının sayısı ve niteliği, birçok kanser türünde prognostik, diyagnostik ve terapötik bir faktör olarak belirtilen IDH'yi araştırmacılar için popüler bir hedef haline getirmektedir. Konuyla ilgili geleneksel tıp araştırmalarının az sayıda olması ve Türkiye kaynaklı hiçbir çalışmanın bulunmaması dikkat çekici verilerdir. Gerçekleştirilen bibliyometrik analiz ve elde edilen verilerin bilim insanlarını bu konuda çalışmaya ve Türkiye adresli çalışmaların sayısını artırmaya teşvik edeceği düşünülmektedir.

Bilgi

Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Fujii T, et al. Targeting isocitrate dehydrogenase (IDH) in cancer. *Discov Med* 2016;21(117):373-80.
2. Al-Khallaif H. Isocitrate dehydrogenases in physiology and cancer: biochemical and molecular insight. *Cell & Bioscience* 2017;7:37.
3. Mardis ER, et al. Recurring Mutations Found by Sequencing an Acute Myeloid Leukemia Genome. *The New England Journal of Medicine* 2009;361(11):1058–1066.
4. Dang L, Yen K, Attar EC. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics. *Annals of Oncology* 2016;27(4):599-608.
5. Tommasini-Ghelfi S, et al. Cancer-associated mutation and beyond: The emerging biology of isocitrate dehydrogenases in human disease. *Sci Adv* 2019;22;5(5):eaaw4543.
6. Yalaza C, et al. Altered VEGF, Bcl-2 and IDH1 expression in patients with adenomyosis. *Arch Gynecol Obstet* 2020;302(5):1221-1227.
7. Bunevicius A, Miller J, Parsons M. Isocitrate Dehydrogenase, Patient-Reported Outcomes, and Cognitive Functioning of Glioma Patients: a Systematic Review. *Curr Oncol Rep* 2020;22:120.
8. Minemura H, et al. Isoforms of IDH in breast carcinoma: IDH2 as a potent prognostic factor associated with proliferation in estrogen-receptor positive cases. *Breast Cancer* 2021;28:915–926.
9. Raja Ikram RR, Abd Ghani MK, Abdullah N. An analysis of application of health informatics in Traditional Medicine: A review of four Traditional Medicine Systems. *Int J Med Inform* 2015;84(11):988-996.
10. Bai H, et al. Integrated genomic characterization of IDH1-mutant glioma malignant progression. *Nat Genet* 2016;48(1):59-66.
11. Parsons DW, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008;26;321(5897):1807-12.
12. Yan H, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;19;360(8):765-73.
13. Dang L, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009;10;462(7274):739-44.
14. Figueroa ME, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell* 2010;14;18(6):553-67.
15. Brat DJ, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 2015;25;372(26):2481-98.
16. Ward PS, et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell* 2010;16;17(3):225-34.
17. Lu C, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature* 2012;15;483(7390):474-8.
18. Turcan S, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature* 2012;15;483(7390):479-83.
19. Eckel-Passow JE, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med* 2015;25;372(26):2499-508.
20. Metallo CM, et al. Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia. *Nature* 2011;20;481(7381):380-4.

21. Han J, et al. Mapping the intellectual structure of research on surgery with mixed reality: Bibliometric network analysis (2000-2019). *J Biomed Inform* 2020;109:103516.
22. Donthu N, et al. How to conduct a bibliometric analysis: An overview and guidelines. *J Bus Res* 2021;133, pp. 285-296.
23. Abdullah KG, Adamson C, Brem S. *The Molecular Pathogenesis of Glioblastoma*. Elsevier 2016;Pages 21-31.
24. He Q, et al. Wild-Type Isocitrate Dehydrogenase-Dependent Oxidative Decarboxylation and Reductive Carboxylation in Cancer and Their Clinical Significance. *Cancers* 2022;14(23):5779.
25. Jiang S, Zanazzi GJ, Hassanpour S. Predicting prognosis and IDH mutation status for patients with lower-grade gliomas using whole slide images. *Sci Rep* 2021;11:16849.