

Haziran / June 2019
Cilt / Volume 2
Sayı / Issue 2

SABIAD

SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR DERGİSİ

JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH IN HEALTH SCIENCES

e-ISSN:2651-4060



Hypericum perforatum (Sarı Kantaron) Uludağ- Bursa, Temmuz 2014.
Fotoğrafı çeken: Dr. Öğretim Üyesi Hasan Şahin

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

Deriye İlaç Uygulanması için Transetozomların Formülasyonu ve *In vitro* Karakterizasyonu
Formulation and in vitro Characterization of Transethosomes for Dermal Drug Delivery

DERLEME MAKALELERİ / REVIEWS ARTICLE

Discovery, Synthesis and Activity Evaluation of Novel Compounds Bearing 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine Moiety: A Review
1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin Artığı İçeren Yeni Bileşiklerin Keşfi, Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri: Bir Derleme

Yeni Çalışmalar Işığında Hypericum Türlerinin Farmakolojik Aktiviteleri
Pharmacological Activities of Hypericum Species in Light of New Studies

Büyük Verinin Sağlık Hizmetlerinde Kullanımında Epistemolojik ve Etik Sorunlar
Epistemological and Ethical Issues of Big Data Use in Healthcare



SABIAD

SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR DERGİSİ

e-ISSN:2651-4060

JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH IN HEALTH SCIENCES

Haziran / June 2019
Cilt / Volume 2
Sayı / Issue 2



SABIAD

SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR DERGİSİ
JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH IN HEALTH SCIENCES

Haziran/June 2019, Cilt/Volume 2, Sayı/Issue 2

e-ISSN:2651-4060

Sahibi / Ownership

Istanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü /
Istanbul University Institute of Health Sciences
Yayın Sahibi Temsilcisi / Representative of Owner
Prof. Dr. İlhan İlkılıç

Sorumlu Müdür / Director

Prof. Dr. İlhan İlkılıç

Baş Editörler / Editors in Chief

Prof. Dr. İlhan İlkılıç
Doç. Dr. Meryem Sedef Erdal

Yönetici Editörler / Executive Editors

Prof. Dr. Alper Baran
Doç. Dr. Ayşe Evrim Bayrak
Doç. Dr. Eray Yurtseven
Prof. Dr. Melek Nihal Esin
Prof. Dr. Özen Doğan Onur
Prof. Dr. Semra Özdemir
Prof. Dr. Ümmühan Işoğlu Alkaç
Prof. Dr. Volkan Arısan

Danışma Kurulu / Advisory Committee

Rengin ACAROĞLU (İstanbul/Türkiye)
Eda Yılmaz ALARÇIN (İstanbul/Türkiye)
Ahmet ARAMAN (İstanbul/Türkiye)
Gamze AREN (İstanbul/Türkiye)
Ahmet ATAŞ (İstanbul/Türkiye)
Arzu Funda BAĞCIĞIL (İstanbul/Türkiye)
Sevim BUZLU (İstanbul/Türkiye)
Erdal CEVHER (İstanbul/Türkiye)
Tülin ÇAĞATAY (İstanbul/Türkiye)
Birsel Sönmez Uydeş DOĞAN (İstanbul/Türkiye)
Burak Erman (İstanbul/Türkiye)
Hakan ERTİN (İstanbul/Türkiye)
Sait Mesut DOĞAN (İstanbul/Türkiye)
Mustafa DEMİR (İstanbul/Türkiye)
Tamer DEMİRALP (İstanbul/Türkiye)
Mübeccel DEMİRKOL (İstanbul/Türkiye)
Günnür DENİZ (İstanbul/Türkiye)
Bilge DONUK (İstanbul/Türkiye)
Sönmez FIRATLI (İstanbul/Türkiye)
Onur GEÇKİLİ (İstanbul/Türkiye)
Godoberto GUEVARA-ROJAS (Viyana/Avusturya)
Ahmet GÜL (İstanbul/Türkiye)
Christine HAUSKELLER (Exeter/İngiltere)
Amid İSMAIL (Philadelphia/ ABD)
Alev Akdoğan KAYMAZ (İstanbul/Türkiye)
Nevin KANAN (İstanbul/Türkiye)
Ahmet KIZIR (İstanbul/Türkiye)
Dildar KONUKOĞLU (İstanbul/Türkiye)
Afife MAT (İstanbul/Türkiye)
Eitan MİJİRİTSKY (Tel Aviv/İsrail)
Fuat ODUNCU (Münih/Almanya)
Vedat ONAR (İstanbul/Türkiye)
İlhan ONARAN (İstanbul/Türkiye)
İlgin ÖZDEN (İstanbul/Türkiye)
Hans-Martin SASS (Washington/ABD-Bochum Almanya)
Erdem Tüzün (İstanbul/Türkiye)
Emine Akalın Uruşak (İstanbul/Türkiye)
Yağiz ÜRESİN (İstanbul/Türkiye)
Funda Yalçın (İstanbul/Türkiye)
T. Mesud YELBUZ (Riyad/S. Arabistan)

Dergi Sekreteryası

Arş. Gör. Dr. Bahar Öztürk Kurt

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Istanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Bozdoğan Kemeri Cad. No:8 Vezneçiler Hamamı Sk.
Vezneçiler, Fatih 34126 İSTANBUL
Telefon / Phone: +90 (212) 440 00 00 (11280)
Faks / Fax: +90 (212) 414 30 16
E-mail: sabiad@istanbul.edu.tr
www.iusabiad.com

Yayıncı Kuruluş / Publishing Company

Istanbul Üniversitesi Yayınevi / Istanbul University Press
Istanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt,
Fatih / İstanbul, Türkiye
Telefon / Phone: +90 (212) 440 00 00

Yayın Türü / Publication Type: Yerel Süreli yayın, yılda üç kez yayınlanır. / Periodical publication, published three times a year

Dergide yer alan yazılardan ve aktarılan görüşlerden yazarlar sorumludur.
Papers and the opinions in the Journal are the responsibility of the authors.

Şubat, Haziran ve Ekim aylarında, yılda üç sayı olarak yayınlanan hakemli, açık erişimli ve bilimsel bir dergidir.
This is a scholarly, peer-reviewed, open-access journal published three times a year in February, June and October.

Editörden

SABIAD'ın üçüncü sayısını sizlere sunmanın mutluluğunu ve gururunu yaşıyoruz. Bu sayımızın araştırma makalesinin konusu 'Deriye ilaç uygulanması için transetozomların formülasyonu ve in vitro karakterizasyonu'. Yine 'Büyük Verinin Sağlık Hizmetlerinde Kullanımı, Epistemolojik ve Etik Sorunlar', "Yeni Çalışmalar Işığında Hypericum Türlerinin Farmakolojik Aktiviteleri", ve "Discovery, Synthesis and Activity Evaluation of Novel Compounds Bearing 1,2,4-Triazolo[3,4-B][1,3,4]Thiadiazine Moiety: A Review" başlıkları dergimizin diğer makalelerinin konularını oluşturuyor.

Bu sayıda 'Büyük Verinin Sağlık Hizmetlerinde Kullanımı, Epistemolojik ve Etik Sorunlar' başlıklı makale Büyük Verinin sağlık alanında kullanımı sırasında ortaya çıkan sorunları tartışmakta. Baş döndürücü bir şekilde gelişmekte olan Büyük Verinin sağlık alanında kullanımı, artık klasik uygulamaları ve konvensiyonel tedavi metodlarını değiştirmekte ya da değiştirme potansiyelini taşımaktadır. Bu sadece bir takım yeni kullanımlarla ya da sağlık alanındaki bilgi akışının hızlanmasıyla sınırlı kalmayıp, aynı zamanda bilgi üretiminde de temel paradigmaları değiştirmektedir. Diğer taraftan mahremiyet kavramı içerisinde kabul edilen hasta hakkındaki bilgilerin tümü de teknik olarak ulaşılabilir ve potansiyel olarak kötü kullanıma açık hale gelmektedir. Tarihi olarak bakıldığında Osmanlı Devleti'nin son dönemleri ve Türkiye Cumhuriyeti'nin ilk yıllarından itibaren sağlık alanındaki teknoloji transferini hızlı bir şekilde yapan bir ülke olarak şimdiden bu konulara eğilerek konuyu bütüncül bir şekilde, epistemolojik, sosyal, hukuki ve etik boyutlarını da içine alarak değerlendirmemiz gerekmektedir. Buda lisansüstü eğitimimizde bu konulara gereken değeri ve yeri vermekle mümkün olacaktır.

Yazı kurulumuzda yaptığımız istişareler sonucu her yıl bir özel sayı çıkarmaya karar verdik. 2020 yılının Haziran sayısını Genetik konusuna ayırdık. Bu sayımızın misafir editörleri Doç. Dr. Ayşe Evrim Bayrak ve Prof. Dr. Müge Sayitoğlu. Bu konu ile ilgili yazılarınızı en geç Şubat 2020'ye kadar dergimizin iletişim adresine yollamanızı rica ederiz. İlgili sayı hakkında sorularınız olduğu taktirde Doç. Dr. Ayşe Evrim Bayrak'a müracaat edebilirsiniz (Email: ebayrak@istanbul.edu.tr).

Okuyucularımıza üçüncü sayımızdan itibaren Dergiparkta yer aldığımızı bildirmek isteriz. Bundan sonraki makalelerinizi Dergiparktaki <https://dergipark.org.tr/sabiad> adresine gönderebilirsiniz. Bu sayıda sizlere vermek istediğimiz diğer güzel bir haber ise dergimiz İstanbul Üniversitesi'nin İstanbul Üniversitesi Yayınları bürosu tarafından desteklenen dergiler listesine girmiştir. Buda hedeflediğimiz yayın dünyasında önemli ve güzel yerlere ulaşmak için bizlere güven ve ivme kazandıracaktır. Bu süreç içerisinde katkılarından dolayı başta İstanbul Üniversitesi Rektörü sayın Prof. Dr. Mahmut Ak, Dr. Öğr. Üyesi Metin Tunç, Esma Çavuşoğlu ve Ecem Şahin'e teşekkürü bir borç biliriz.

Bilim dünyasından ilginç ve önemli yazıların yer aldığı yeni bir sayıda ulaşmak ümidiyle

Prof. Dr. İlhan İlkılıç, Doç. Dr. Meryem Sedef Erdal

Baş Editörler



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Araştırma Makalesi

- Deriye İlaç Uygulanması için Transetozomların Formülasyonu ve
In vitro Karakterizasyonu 51
*Formulation and in vitro Characterization of Transethosomes for Dermal
Drug Delivery*
Aslı Gürbüz, Sevgi Güngör, Meryem Sedef Erdal

Derleme Makaleleri

- Discovery, Synthesis and Activity Evaluation of Novel Compounds
Bearing 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine Moiety: A Review60
*1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin Artığı İçeren Yeni Bileşiklerin Keşfi,
Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri: Bir Derleme*
Efe Doğukan Dincel, Nuray Ulusoy Güzeldemirci

- Yeni Çalışmalar Işığında *Hypericum* Türlerinin Farmakolojik Aktiviteleri71
Pharmacological Activities of Hypericum Species in Light of New Studies
Ezgi Ersoy, Esra Eroğlu Özkan, Afife Mat

- Büyük Verinin Sağlık Hizmetlerinde Kullanımında Epistemolojik
ve Etik Sorunlar80
Epistemological and Ethical Issues of Big Data Use in Healthcare
Abdullah Uçar, İlhan İlkılıç



Deriye İlaç Uygulanması için Transetozomların Formülasyonu ve *In vitro* Karakterizasyonu

Formulation and in vitro Characterization of Transethosomes for Dermal Drug Delivery

Aslı Gürbüz¹ , Sevgi Güngör² , Meryem Sedef Erdal³ 

¹ Arş. Gör., ²Prof. Dr., ³Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: A.G. 0000-0002-1389-1581;
S.G. 0000-0002-8199-3010;
M.S.E. 0000-0001-6220-2036

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Aslı Gürbüz,
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
34116 Beyazıt, İstanbul, Türkiye
E-posta: asli.gurbuz18@gmail.com

Başvuru/Submitted: 08.05.2019

Revizyon Talebi/Revision Requested: 10.05.2019

Son Revizyon/Last Revision Received: 16.05.2019

Kabul/Accepted: 20.05.2019

Atıf/Citation: Gurbuz A., Gungor S., Erdal M.S. (2019): Formulation and in vitro characterization of transethosomes for dermal drug delivery, *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 2(2): 51-59. <https://doi.org/10.26650/JARHS2019-616323>

ÖZ

Deriye ilaç taşınmasını modifiye eden topikal taşıyıcılara olan ilgi son dönemlerde oldukça artmıştır. Etken maddelerin penetrasyonunda, derinin en dış tabakası olan *stratum corneum* önemli bir bariyer oluşturmaktadır. Bu bariyeri aşmaya yönelik birçok formülasyon yaklaşımı denenmiştir. Bu yaklaşımlar arasında veziküler taşıyıcılar olan lipozom, etozom, transferzom ve son dönemlerde transetozomların kullanılması ile özellikle lipofilik etken maddelerin derideki lokalizasyonunun iyileştirilmesi hedeflenmektedir. Fosfolipit, yüzey etken madde ve yüksek oranda etanol içeren transetozomlar, transferzom ve etozomların avantajlarını kombine eden sistemlerdir. Bu çalışmada, model lipofilik etken madde olarak fluvastatin ile yüklenmiş transetozomlar geliştirilmiş ve karakterize edilmiştir. Fluvastatinin domuz derisine *in vitro* penetrasyonu oklüzif olan ve oklüzif olmayan koşullar altında çalışılarak bantla soyma yöntemi ile kantitatif tayin gerçekleştirilmiştir. Transetozomların deri ile etkileşimi ATR-FTIR spektroskopisi kullanılarak araştırılmıştır. Sonuç olarak, oklüzif olmayan koşullarda uygulandığında derideki etken madde lokalizasyonunu iyileştiren bir transetozom formülasyonu hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Transetozom, veziküler ilaç taşıyıcı sistem, fluvastatin, deriye ilaç uygulanması

ABSTRACT

There has been increased interest during recent years in the use of topical vehicles that may modify drug penetration into the skin. However, the complex structure of the skin and especially its uppermost layer, the stratum corneum, function as a rate limiting barrier for topical drug delivery. Various strategies have been employed to achieve the delivery of drugs into the skin. Among these strategies, vesicular carriers such as liposomes, ethosomes, transfersomes, and, more recently, transethosomes have been suggested to serve as efficient promoters of drug localization within the skin. Transethosomes contain phospholipids, surfactants, and a high percentage of ethanol. They have shown to enhance the skin penetration of lipophilic drugs. In this study, transethosomes have been developed, characterized, and loaded with a model lipophilic drug, fluvastatin. The *in vitro* pig skin penetration of fluvastatin from transethosome dispersion under occlusive and non-occlusive conditions have been determined quantitatively by using the tape stripping method. An ATR-FTIR spectroscopy has been used to study the interaction of transethosomes with the skin lipids. As a result, a topical transethosomal carrier which optimizes drug localization within the skin when applied under non-occlusive conditions has been developed.

Keywords: Transethosome, vesicular drug carrier system, fluvastatin, drug delivery to skin

GİRİŞ

Topikal/transdermal ilaç uygulanması diğer uygulama yolları ile kıyaslandığında önemli avantajlar (karaciğerden ilk geçiş etkisinin önlenmesi, yan etkilerin azalması ve hasta uyuncunun artması) taşımakla birlikte, tedavide en büyük engellerden bir tanesi derinin en dış tabakası olan *stratum corneum*'un permeabiliteye karşı oluşturduğu bariyerdir.⁷ Seramitler, serbest yağ asitleri, kolesterol, kolesterol sülfat ve minör lipitlerin oluşturduğu hücrelerarası lipit matris, moleküllerin deriden geçişinde *stratum corneum*'un üstlendiği bariyer fonksiyonunda majör rol oynamaktadır. Özellikle derinin daha alt tabakalarını etkileyen deri enfeksiyonlarında konvansiyonel topikal formülasyonların taşıdığı en büyük dezavantaj, formülasyondan serbestleşen etken maddenin deriden penetrasyon kapasitesinin düşük olmasıdır.¹⁸ Ayrıca deriden penetrasyonda etken maddenin fizikokimyasal özellikleri de ön plana çıkmaktadır. Yüksek lipofiliteye sahip moleküller *stratum corneum*'da birikmeye meyilli olduklarından düşük permeasyon gösterirler.^{12,15}

Topikal/transdermal uygulanan ilaçlarının penetrasyonunun artırılması için *stratum corneum*'un bariyer özelliklerinin zayıflatılması amacı ile çeşitli fiziksel ve kimyasal yöntemler kullanılabilmektedir. Konvansiyonel tedavi ile karşılaşılan problemlerin aşılabilmesi için etken maddelerin deriye uygulamalarında yeni formülasyon yaklaşımları gelişen bir araştırma konusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu

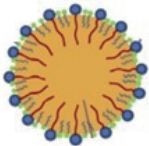
amaçla geliştirilen lipozom, niozom, etozom, transferzom gibi veziküler sistemler ile mikroemülsiyon, nanoemülsiyon ve nanopartiküler taşıyıcı sistemler (Şekil 1) etken maddenin uzatılmış ya da kontrollü serbestleşmesini sağladıklarından, uygulama bölgesindeki yan etkileri azaltmaları beklenmektedir. Doz sıklığının azalmasının yanı sıra topikal biyoyararlanımın artması da söz konusudur.

Bu yeni taşıyıcı sistemler arasında yer alan veziküler sistemlerin topikal ve transdermal uygulamalar açısından dikkat çekici olmalarının başlıca nedenleri olarak biyolojik bakımdan parçalanabilir olmaları, amfifilik karakterleri ve ilaç serbestleşmesini modifiye edebilmeleri sıralanabilmektedir. Veziküler sistemlerin etkinliği; bileşimleri, büyüklükleri, yükleri, çifte tabaka sayıları gibi fizyolojik özellikleri ile uygulama koşullarına çok yakından bağlıdır.⁷

Lipozomlar, fosfolipitlerin kullanılması ile hazırlanan, bir veya iç içe geçmiş birden fazla lipit çifte tabaka içeren, iç kompartımanda sulu faz bulunan, küresel veziküllerdir. Lipozomların ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılmasının en önemli nedenleri arasında farklı lipofiliteye sahip etken maddeleri taşıyabilmeleri ve yapı olarak biyolojik membranlara benzerlik göstermeleri başta gelmektedir. Ancak, konvansiyonel lipozomlar deriden permeasyonlarının zayıf olması, daha çok *stratum corneum*'un yüzeyinde ve üst kısımlarında birikmeleri, agregasyon ve veziküllerin füzyonu gibi nedenlerden

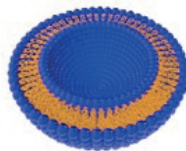
EMÜLSİYON SİSTEMLER

Mikroemülsiyonlar
Nanoemülsiyonlar



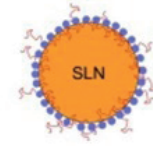
VEZİKÜLER SİSTEMLER

Lipozomlar
Etozomlar
Transferzomlar
Transetozomlar
Niozomlar



PARTİKÜLER SİSTEMLER

Katı lipit nanopartiküller
Nanoyapılı lipit taşıyıcılar



Şekil 1. Deriye uygulanan nano boyutlu ilaç taşıyıcı sistemler.

dolayı günümüzde topikal/transdermal ilaç taşıyıcı sistemler olarak çok fazla tercih edilmemektedir.^{4,13} Lipozomların *stratum corneum*'un üst kısımlarında ve foliküllerde birikme eğilimi ve daha derin dokulara minimum düzeyde penetre olmaları gerek büyüklüklerine gerekse esneklikten yoksun olmalarına bağlanmıştır. Vezikül bileşimlerinin modifiye edilmesine dayanan yeni yaklaşımlarla etken maddeleri daha altta yer alan dokulara taşıyabilen sistemler olarak etozomlar ve transferzomlar (deforme olabilen lipit bazlı elastik veziküller) tasarlanmıştır. Konvansiyonel lipozomlarla kıyaslandıklarında, daha küçük boyutta olmaları ve elastik yapıları nedeniyle, gerek hidrofilik gerekse hidrofobik etken maddelerin *stratum corneum* bariyerini aşmasını sağlar, böylece etken maddelerin lokal ve sistemik taşınmalarını etkili kılar ve topikal tedavide hedef doku olan derideki ilaç lokalizasyonunu iyileştirebilirler.^{4,22,24} Etözomlar fosfolipitler, su ve etanolden oluşurken, transferzomlar genel anlamda fosfolipit matriks içinde yüzey etken maddeler (Tween 20, Tween 60, Tween 80, Span 60, Span 65, Span 80 dipotasyum glisirhizinat, sodyum kolat veya sodyum deoksikolat) kullanılarak hazırlanmaktadır.

Son yıllarda etken maddelerin *stratum corneum* tabakasını geçerek canlı epidermise ulaşabilmeleri ve böylelikle daha etkili bir tedavi sağlanabilmesi için hem yüzey etken madde hem de yüksek oranda etanol içeren yeni taşıyıcı sistemler olan transetozomlar hazırlanmıştır.²² Transetozomların topikal uygulamalarda vorikonazol, ketorolak trometamin, E vitamini ve kafein gibi etken maddelerin permeasyonunun arttırılmasında konvansiyonel lipozomlar, etozomlar ve transferzomlara olan üstünlüğü yapılan çalışmada gösterilmiştir.¹⁹ Olmesartan medoksomilin deriden permeasyonunu arttırmak için ince film hidrasyon tekniği ile transetozom formülasyonu hazırlanmış ve sıçan ve yılan derisinden *ex vivo* permeasyon incelenmiştir. Transetozomların etken maddenin her iki model membrandan geçişini transferzomlara göre arttırmıştır.¹ Bir başka çalışmada progesteron yüklü transetozomlar enjeksiyon-sonikasyon yöntemi ile hazırlanarak jelleştirilmiş ve bu transetozomal jelin vajina mukozasından permeas-

yonu çalışılmıştır. Serbest etken madde içeren kontrol jel formülasyonu ile karşılaştırıldığında transetozomal jelden progesteron permeasyonunun daha fazla ve kontrollü olarak gerçekleştiği bildirilmiştir.²¹

Deforme olabilen veziküller sistemlerin, deri yüzeyine uygulandıklarında, *stratum corneum*'un hücrelerarası lipit tabakaları arasından transepidermal su-aktivite değişimi sayesinde bozulmadan geçebildiğini savunan çalışmalar mevcuttur.^{5,10,24} Bu anlayışa göre elastik veziküller, *stratum corneum*'un %15 su içeriğine sahip üst kısmında dehidratasyonla deformasyona uğramakta, yapılarından su kaybederek boyutları küçülmekte ve interselüler boşluklardan geçebilir boyuta ulaşmaktadır. İlaç taşıyıcı sistemin, *stratum corneum*'un %75 su içeriğine sahip alt kısımlarına ulaştığında rehidratasyonla tekrar eski boyutuna kavuştuğu var sayılmaktadır. Etkili bir penetrasyon sağlanması için ilaç taşıyıcı sistemin oklüzyon olmadan (uygulama bölgesinin üstü açık bırakılarak) deriye uygulanması gerektiği bildirilmiştir. Oklüzif koşullar elastik veziküllerin deriden geçişini yavaşlatmaktadır. Oysa topikal uygulamanın ardından veziküllerin kısmen dehidrate olmalarının, canlı epidermisin hidrate ortamına daha fazla penetre olmalarını sağladığı öne sürülmektedir.⁵

Bu çalışmanın amacı, deriye topikal uygulamaya yönelik bir transetozom formülasyonu geliştirilerek fizikokimyasal özelliklerinin tayin edilmesi, hazırlanan sisteme lipofilik model bir etken madde (fluvastatin, log P: 3.83) yüklenmesi ve *in vitro* koşullar altında domuz derisine penetrasyonunun araştırılmasıdır. Model etken madde olarak seçilen fluvastatin, kolesterol düşürücü etkisi olan statin grubu bir etken maddedir. Klinik çalışmalarda, fluvastatinin lipit düşürücü etkisinin yanı sıra psoriasis hastalığında deri lezyonlarını iyileştirdiğine yönelik bulgular elde edilmiştir.¹⁶ Çalışmamızda, optimize edilmiş transetozom formülasyonundan fluvastatinin deriye penetrasyonu, oklüzyon uygulanarak ve oklüzyon uygulanmadan iki farklı koşulda çalışılmış ve derideki etken madde miktarındaki farklılık saptanmıştır. Transetozom formülasyonunun deri ile etkileşiminin incelenmesinde ATR-FTIR spektroskopisi kullanılmıştır.

MATERYAL VE METOT

Phospholipon 90G (Lipoid GmbH, Ludwigshafen, Almanya). Tween 80 (Sigma Aldrich, ABD). Fluvastatin (Aurobindo Pharma, Hindistan). Kullanılan diğer kimyasallar ve reaktifler analitik saflıktadır.

Transetozomların Hazırlanması

Transetozomların hazırlanmasında literatürde kayıtlı olan konvansiyonel lipit film hidrasyonu (mekanik dispersiyon) yöntemi kullanılmıştır.^{8,9,22,23} Bu amaçla, fosfolipit (Phospholipon 90G, P90G) ve yüzey etken maddenin (Tween 80), organik çözücü karışımındaki [kloroform: metanol (2:1) (v/v)] çözeltisi hazırlanarak, organik çözücünün rotaevaporatörde (Büchi R210, Büchi Labortechnik, İsviçre), 40°C'de (lipit geçiş sıcaklığının üzerindeki sıcaklıkta), 80 rpm'de ince bir lipit film tabakası bırakacak şekilde uzaklaştırılması sağlanmıştır. Oluşan lipit film, organik çözücü artıklarının tamamen uzaklaşması için bir gece vakum altında bekletilmiştir. Daha sonra bu kuru lipit film, pH 3.5 sitrat tamponu:etanol (70:30) karışımı ile 2 saat süre ile oda sıcaklığında hidrate edilmiştir. Oluşan transetozom süspansiyonu yine oda sıcaklığında 2 saat bekletilerek veziküllerin şişmeleri sağlanmıştır. Bir sonraki adımda, ultrasonik prob (20 kHz, Çap: 3 mm, Sonics VibraCell, Newtown, CT, ABD) kullanılarak 4°C'de sonikasyon uygulanmış ve bu şekilde transetozom süspansiyonu homojenize edilmiştir. Ultrasonikasyon süresi olarak 2-15 dakika aralığında farklı süreler denenmiştir. Etken madde yüklü transetozomlar hazırlanırken, etken madde fosfolipit ve yüzey etken madde ile birlikte organik çözücü karışımında çözülmüştür.

Transetozomların Karakterizasyonu

Vezikül Büyüklüğünün Ölçülmesi

Transetozomların büyüklüğü, dinamik ışık saçılımı yöntemi (Malvern Zetasizer, Malvern, İngiltere) kullanılarak analiz edilmiştir. Vezikül süspansiyonlarının optimum sinyal yoğunluğu elde edilene kadar seyreltilmesinin ardından 25°C sıcaklıkta en az üç ölçüm yapılarak ortalama sonuç \pm SD olarak

verilmiştir. Polidispersite indeksi vezikül büyüklüğü dağılımının homojenitesinin bir ölçütüdür ve 0.200'den küçük değerlerin homojen ve dispersiyonla ilgili işaret ettiği kabul edilmiştir.⁶

Zetapotansiyelin Ölçülmesi

Transetozomların zetapotansiyel değerlerinin tayininde elektrofonetik ışık dağılımı yöntemi (Malvern Zetasizer, Malvern, İngiltere) kullanılmıştır. En az üç ölçüm yapılarak ortalama sonuç \pm SD olarak verilmiştir.

pH Ölçümü

Transetozom dispersiyonlarının pH ölçümleri oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir (Oakton EuTech Instruments Bench 2700, ABD). En az üç ölçüm yapılarak ortalama sonuç \pm SD olarak verilmiştir.

Enkapsülasyon Veriminin Tayini

Transetozomlarda tutulan etken madde miktarı saptanırken, hazırlanmış olan dispersiyon 0.2 μ m (Minisart, Sartorius stedim, Almanya) filtreden geçirilerek %20 noniyonik Triton-X-100 sulu çözeltisi kullanılarak tahrip edilmiştir. Etken madde miktar tayininde HPLC yöntemi kullanılmış ve hesaplamada aşağıdaki eşitlikten yararlanılmıştır:²²

$$\% \text{ Enkapsülasyon Verimi} = (F_t/F_i) \times 100$$

F_t = Veziküllerde yer alan toplam etken madde miktarı

$$F_i = \text{Başlangıçtaki etken madde miktarı}$$

In Vitro Penetrasyon Deneyleleri

Deri

Yerel bir kesimevinden alınmış olan domuz derisinin dorsal (sırt) bölgesine ait deri parçalarının subkütan yağ tabakası temizlenmiş ve bir cerrahi makas yardımı ile tüyler uzaklaştırılmıştır. Deri parçaları kullanılana kadar -35°C de en fazla üç ay süre ile saklanmıştır.

Transetozomlara Yüklenen Model Etken Maddenin Domuz Derisine Penetrasyonunun İncelenmesi

Dermatom edilmiş domuz derisinden daire biçiminde parçalar kesilerek *stratum corneum* tabakası yukarıda kalacak şekilde reseptör hacmi 12 mL ve difüzyon alanı 1.77 cm² olan Franz difüzyon hü-

relere (Permegear V6A Stirrer, Hellertown, ABD) yerleştirilmiştir. Deri parçaları 30 dakika %0.9 NaCl çözeltisinde bekletilerek hidrate edilmiştir. Reseptör faz olarak fizyolojik açıdan uygun bir ortam olan PBS pH 7.4 kullanılmıştır. Difüzyon hücrelerinin 37°C ye gelmesi sağlanarak reseptör faz, manyetik karıştırıcı ile devamlı olarak 250 rpm'de karıştırılmıştır. Donör kompartmanına etken madde yüklü transetozom dispersiyonu (2 mL) konulmuştur. Oklüzif koşul sağlanması için donör fazın bulunduğu kompartman çalışma süresince parafilm ile kapatılmış, oklüzif olmayan koşul için açık bırakılmıştır.

In vitro penetrasyon deneyinde 24 saatin sonunda deri parçaları Franz difüzyon hücrelerinden çıkarılarak deri yüzeyinde kalan transetozom süspansiyonu yavaş bir şekilde yıkanarak uzaklaştırılmıştır. Etken maddenin kütan penetrasyonunun incelenmesi amacı ile bant ile soyma yöntemi kullanılmıştır.^{3,11,17} Bu amaçla deri parçaları, kâğıt havlu ile kurulandıktan sonra, *stratum corneum* tabakası üstte kalacak şekilde köpük levhalar üzerine iğnelerle sabitlenmiştir. Bantlar (Scotch Book Tape 845, 3M, ABD) 1.5x1.5 cm olarak kesilerek hazırlanmış ve deri yüzeyinde formülasyonla temas eden kısım toplam 20 kez bant ile soyulmuştur. İlk bant ayrı bir tüpe alınmış, kalan ilk 9 bant ve sonraki 10 bant iki ayrı grup olarak iki farklı tüpte bir araya getirilmiş ve üzerlerine 3 mL metanol ilave edilmiştir. 1 dakika vortekslenildikten sonra 8 saat süre ile oda sıcaklığında çalkalama uygulanmıştır (IKA Shaker, Staufen, Almanya). Çalkalamanın ardından örnekler 0.45 µm filtreden süzülerek doğrudan HPLC yöntemi ile analiz edilmişlerdir. Kalan deri küçük parçalar halinde kesilerek homojenizatörde (IKA T25, Staufen, Almanya) 8000 rpm de, 4°C de 1 dakika homojenize edilmiş ve metanol ile 8 saat ekstraksiyon işlemi gerçekleştirilmiştir. 5 dakika 10000 rpm de uygulanan santrifüj işleminin ardından üstte kalan sıvı kısım 0.45 µm filtreden süzülerek buradaki etken madde miktarı HPLC yöntemi ile saptanmıştır.

HPLC Analizi

Model etken madde fluvastatinin HPLC analizinde kullanılan ve seçicilik, doğrusallık, doğruluk, kesinlik, tayin sınırı ve ölçüm sınırı parametreleri

valide edilmiş olan yönteme ait bilgiler aşağıda verilmiştir. Kromotogramlarda etken madde pikleri ile deri ve bantlardan gelen pikler arasında herhangi bir girişim saptanmamıştır.

Fluvastatin HPLC Analiz Metodu

- Kolon: C18 (150 x 4.6 mm x 5µm)
- Mobil Faz: pH 7,2 Tampon: Asetonitril: Metanol (500: 240: 360)
- Maksimum UV absorpsiyonu: 305 nm
- Kolon sıcaklığı: 40 °C
- Akış hızı: 1,2 mL/dk
- Enjeksiyon hacmi: 50 µL
- Alıkonma zamanı: 10 dk

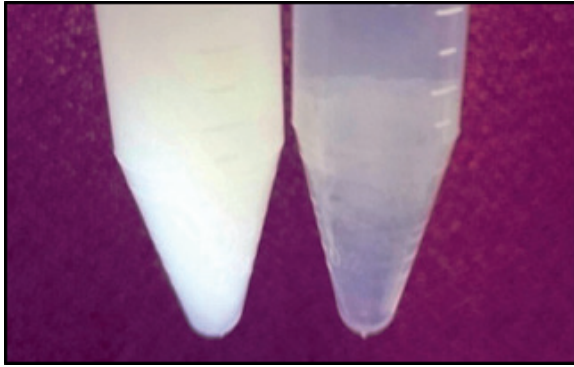
ATR-FTIR Spektroskopisi

ATR-FTIR spektroskopisi ile gerçekleştirilen analizlerde amaç, transetozomların *stratum corneum* tabakasının hücrelerarası lipit yapısında meydana getirdikleri farklılıkların saptanmasıdır. *In vitro* penetrasyon deneyinin sonunda Franz difüzyon hücrelerinden çıkarılan deri parçaları, formülasyon fazlası yüzeyden uzaklaştırıldıktan sonra vakum altında 12 saat kurutularak formülasyon ve reseptör fazdan kalabilecek artıkların tamamen uzaklaşması sağlanmıştır. Deri parçaları, Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR (Shelton, CT, ABD) spektrometrenin ATR kristal tablasına, *stratum corneum* yüzeyi kristal ile temas edecek şekilde yerleştirilmiştir. 4000-650 cm⁻¹ aralığında kaydedilen her bir spektrum 40 taramanın birleşmesinden oluşmuş ve spektral rezolüsyon 4 cm⁻¹ olarak seçilmiştir. *Stratum corneum* hücrelerarası lipitlerinin alkil zincirlerinin hareketliliği ve durumu, 2920 ve 2850 cm⁻¹ de asimetric ve simetric C-H gerilme bantlarından kaynaklanan absorpsanların konumları belirlenerek tayin edilmiştir. Pik konumlarının belirlenmesinde Perkin Elmer Spectrum Version 6.0.2 bilgisayar programı kullanılmıştır. Deri örneklerinin yüzeyinden uygulama öncesi alınan spektrum kayıtları kontrol spektrumu olarak kullanılmıştır.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Rotavaporatörde (Büchi R210, Büchi Labortechnik, İsviçre) oluşturulan ince lipit film tabakasının

hidratasyonunun ardından oluşan büyük çok tabakalı veziküler sistemler süt görünümünde transetozomal bir süspansiyondur. Bu transetozomal süspansiyon oda sıcaklığında 2 saat bekletilerek oluşan veziküllerin şişmeleri sağlanmıştır. Bir sonraki adımda, ultrasonik prob (20 kHz, Çap: 3 mm, Sonics VibraCell, Newtown, CT, ABD) kullanılarak transetozom süspansiyonunun homojenizasyonu sağlanmış ve böylelikle nanometre boyutundaki küçük çok tabakalı veziküler sistemler hazırlanmıştır. Fluvastatin yüklü transetozom dispersiyonunun (FVS-T80) ultrasonik proba homojenizasyon öncesi ve sonrası görünümü Şekil 2'de gösterilmektedir. Sonikasyon işleminde en uygun sürenin 5 dakika olduğu belirlenmiştir.



Şekil 2. Hazırlanan transetozom dispersiyonunun ultrasonik proba yapılan homojenizasyonun öncesinde ve sonrasında görünüşü.

Ön formülasyon çalışmalarının sonunda optimize edilmiş ve etken madde yüklenmiş transetozom formülasyonunun bileşimi ve fizikokimyasal özelliklerine ait bilgiler Tablo 1'de gösterilmiştir. Etken

madde yüklü olmayan ve %4 lipit (Phospholipon 90 G), %0.5 yüzey etken madde (Tween 80) ve %30 etanol içeren boş transetozom fomülasyonu ile %0.05 fluvastatin yüklü transetozomların partikül büyüklüğü, partikül büyüklüğü dağılımı, pH ve zeta potansiyel değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

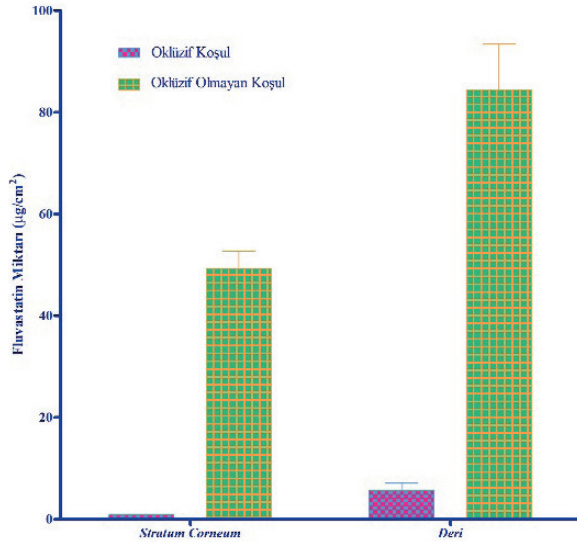
Lipit veziküllerin penetrasyon arttırıcı etkisinde taşıyıcı sistemin lipit çifte tabakalarının elastikiyeti önem taşımaktadır. Konvansiyonel lipozomlarla karşılaştırıldığında deforme olabilen veziküler sistemlerin elastikiyetinin yüksek olması bu sistemlerde etanol ve yüzey etken madde varlığına bağlanmıştır. Çalışmamızda, transetozom formülasyonunda yer alan Tween 80 ve etanolün yapıya esneklik kazandırdığı düşünülmektedir. Bunun yanı sıra gerek yüzey etken maddeler gerekse etanol, deriye uygulanan formülasyonlarda yer aldıklarında, *stratum corneum* lipitlerinin çifte tabakalı yapılarında düzensizlik yaratarak akışkanlığı arttırdıkları ve bu şekilde penetrasyon arttırıcı etki gösterdikleri bilinmektedir.^{1,22} Fluvastatinin transetozom formülasyonundan domuz derisine *in vitro* penetrasyonu Şekil 3'te gösterilmiştir. Oklüzif olan koşul ile oklüzif olmayan koşul altında etken maddenin deriye penetrasyonunda istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Transetozom formülasyonu oklüzif koşullarda uygulandığında *stratum corneum* tabakasındaki etken madde miktarı $0.842\pm 0.057 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, derinin kalan kısmındaki etken madde miktarı $5.625\pm 1.569 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ olarak saptanmıştır. *İn vitro* penetrasyon çalışması oklüzif olmayan koşullar altında yürütüldüğünde ise fluvastatinin *stratum cor-*

Tablo 1. Optimize edilmiş transetozom formülasyonunun (FVS-T80) bileşenleri ve fizikokimyasal özellikleri

Kod	FVS-T80	Partikül Boyutu (nm)	PDI	Zeta potansiyel	pH	%Enkapsülasyon verimi
Fosfolipit	Phospholipon 90 G (% 4)	92,38±0,60	0,06±0,02	0,36±0,07	3,56±0,01	% 89.56±3.04
Yüzey Etken Madde	Tween 80 (% 0,5)					
Etanol	% 30					
Etken Madde	Fluvastatin (% 0,05)					

Tablo 2. Transetozom formülasyonlarının uygulanmalarının 24 saat sonrasında deri lipitlerinin asimetric ve simetric gerilme absorbanlarına ait piklerin dalga numaraları

	Asimetric Gerilme Absorbansı (cm ⁻¹)	Simetric Gerilme Absorbansı (cm ⁻¹)
Kontrol Derisi	2919.50±0.01	2851.22±0.02
FVS-T80 (oklüzif koşul)	2921.03±0.02	2851.19±0.02
FVS-T80 (oklüzif olmayan koşul)	2925.06±0.01	2853.71±0.01

**Şekil 3.** *In vitro* penetrasyon çalışmasının sonunda etken maddenin transetozomlardan deriye penetre olan miktarları (oklüzif olan ve oklüzif olmayan koşullar altında)

neum tabakasındaki miktarı $49.324 \pm 3.430 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, derinin kalan kısmındaki miktarı da $84.474 \pm 8.990 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ olarak bulunmuştur. Etozomlar ve transfer-zomlar gibi deforme olabilen veziküler sistemlerin deriye penetrasyonlarında epidermisin doğal su gradientini takip ederek ilerledikleri ve etken maddelerin deriye penetrasyonunu iyileştirdikleri düşünülmektedir.^{1,20} Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar da bu bilgi ile uyumlu olarak, transetozomların penetrasyon artırıcı etkilerinin özellikle oklüzif olmayan koşullar altında deriye uygulandıklarında ortaya çıktığını göstermektedir.

ATR-FTIR spektroskopisi, *stratum corneum* tabakasının bariyer özelliklerinin araştırılması için kullanılan biyofiziksel bir yöntemdir. ATR-FTIR spektroskopisi ile gerçekleştirilen çalışmalarda formülasyon-deri etkileşimi hakkında en fazla bilgi sağlayan absorbanlar, *stratum corneum* hücrelerarası lipitlerine ait C-H asimetric (2920 cm^{-1}) ve si-

metric (2850 cm^{-1}) gerilme absorbanlarıdır. Hücrelerarası lipitlerin alkil zincirlerinin düzeninde meydana gelen değişimler, C-H gerilme bantlarının dalga numaralarının daha yüksek değerlere kaymasına neden olur.¹⁴

In vitro penetrasyon çalışmasının sonrasında deri örneklerinden alınan ATR-FTIR spektrumlarında C-H asimetric ve simetric gerilme bantlarına ait piklerin dalga numaraları saptanmış ve uygulama yapılmamış deriden alınan spektrumdaki dalga numaraları ile karşılaştırılmıştır (Tablo 2). Kontrol spektrumlarındaki değerler ile karşılaştırıldığında, oklüzif olmayan koşullar altında uygulanmış fluvastatin yüklü transetozomların, asimetric gerilme bantlarında yaklaşık 4 cm^{-1} ve simetric gerilme bantlarında yaklaşık 2 cm^{-1} kaymaya yol açtığı görülmüştür. Transetozomların yapısında yer alan yüzey etken madde ve etanolün, *stratum corneum* lipit bileşenleri ile etkileşime girerek, çifte tabakalı lipitlerin yapısal düzeninde geri dönüşümlü bir bozulmaya yol açtığı sonucuna varılmıştır.² Sıvı kristalize faza yakın olan akışkan düzenin, formülasyona yüklenen fluvastatinin derideki birikiminin fazla olmasında rol oynadığı düşünülmektedir.

SONUÇ

Çalışmamızda, deriye topikal uygulamaya yönelik bir transetozom formülasyonu geliştirilerek fizikokimyasal özellikleri tayin edilmiştir. Optimize edilen transetozom formülasyonuna model etken madde olarak fluvastatin yüklenmiş ve *in vitro* koşullar altında domuz derisine penetrasyonu araştırılmıştır. *In vitro* penetrasyon çalışması oklüzif olmayan koşulda yürütüldüğünde transetozomlardan deriye etken madde penetrasyonunda anlamlı artış saptanmıştır. Bu bulgu, transetozomların etken maddelerin deriye penetrasyonunu arttırmalarının

da transepidermal su gradientini izleyerek derinin daha alt tabakalarına ulaştıkları bilgisi ile uyumlu bulunmuştur. ATR-FTIR spektroskopisi çalışması, transetozomların deri lipitleri ile etkileşerek derinin bariyer işlevini azalttığını göstermiştir. Sonuç olarak, hazırlanan transetozom formülasyonunun deriye topikal yol ile ilaç uygulanması için uygun bir alternatif olabileceği düşünülmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- S.G., M.S.E.; Veri Toplama- AG; Veri Analizi/Yorumlama- A.G., S.G., M.S.E.; Yazı Taslağı- A.G., M.S.E.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.G., M.S.E.; Son Onay ve Sorumluluk- A.G., S.G., M.S.E.; Malzeme ve Teknik Destek- A.G., S.G., M.S.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından, TDK-2018-30432 numaralı Doktora Tez Projesi ile desteklenmektedir.

Peer Review: Externally peer-reviewed

Author Contributions: Conception/Design of Study- S.G., M.S.E.; Data Acquisition- A.G.; Data Analysis/Interpretation- A.G., S.G., M.S.E.; Drafting Manuscript- A.G., M.S.E.; Critical Revision of Manuscript- S.G., M.S.E.; Final Approval and Accountability- A.G., S.G., M.S.E.; Technical or Material Support- A.G., S.G., M.S.E.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: This study was funded by Istanbul University with the project number TDK-2018-30432

KAYNAKLAR

1. Albash R., Abdelbary A.A., Refai H., E-Nabarawi M.A. 2019. "Use of transethosomes for enhancing the transdermal delivey of olmesartan medoxomil: in vitro, ex vivo, and in vivo ealuation", International Journal of Nanomedicine, 14, 1953-1968.
2. Alberti I., Kalia Y.N., Naik A., Bonny J., Guy R.H. 2001. "Effect of ethanol and isopropyl myristate on the availability of topical terbinafine in human stratum corneum, in vivo". International Journal of Pharmaceutics, 21, 11-19.
3. Cal K. Skin disposition of menthol after its application in the presence of drug substances. Biopharm Drug Dispos 2008; 29: 449-454.
4. Celia C., Cilurzo F., Trapasso E., Cosco D., Fresta M., Paolino D. 2012. "Ethosomes and transfersomes containing linoleic acid: physicochemical and technological features of topical drug delivery carriers for the potential treatment of melasma disorders", Biomed Microdevices, 14, 119-130.
5. Cevc G., Blume G. 2001. "New, highly efficient formulation of diclofenac for the topical, transdermal administration in ultradeformable drug carriers, Transfersomes", Biochimica et Biophysica Acta, 1514, 191-205.
6. Chessa M., Caddeo C., Valenti D., Manconi M., Sinico C., Fadda A.M. 2011. "Effect of Penetration Enhancer Containing Vesicles on the Percutaneous Delivery of Quercetin through New Born Pig Skin", Pharmaceutics, 3, 497-509
7. Choi M.J., Maibach H.I. 2005. "Liposomes and niosomes as topical drug delivery systems", Skin Pharmacology and Physiology, 18, 209-219.
8. Dubey V., Mishra D., Jain N.K. 2007. "Melatonin loaded ethanolic liposomes: physicochemical characterization and enhanced transdermal delivery", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 67, 398-405.
9. El Maghraby G.M.M., Williams A.C., Barry B.W. 2001. "Skin delivery of 5-fluorouracil from ultradeformable and standard liposomes in vitro", Journal of Pharmacy and Pharmacology, 53, 1069-1077.
10. El Zaafarany G.M., Awad G.A.S., Holayel S.M., Mortada N.M. 2010. "Role of edge activators and surface charge in developing ultradeformable vesciles with enhanced skin delivery". International Journal of Pharmaceutics, 397, 164-17.
11. Erdal M.S., Peköz A.Y., Aksu B., Araman A. 2014. "Impacts of chemical enhancers on skin permeation and deposition of terbinafine", Pharmaceutical Development and Technology, 19, 565-570.
12. Funke A.P., Schiller R., Motzkus H.W., Gunther C., Muller R.H., Lipp R. 2002. "Transdermal delivery of highly lipophilic drugs: in vitro fluxes of antioestrogens, permeation enhancers, and solvents from liquid formulations", Pharmaceutical Research, 19, 661-668.

13. Gangwar M., Singh R., Goel R.K., Nath G. 2012. "Recent advances in various emerging vesicular systems: an overview", *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1176-1188.
14. Güngör S., Erdal M.S., Özdin D. 2011. "Derinin Yapısının Aydınlatılması ve Geçirgenliğinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Biyofiziksel Yöntemler", *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi*, 21, 25-39.
15. Güngör S., Erdal M.S., Aksu B. 2013. "New formulation strategies in topical antifungal therapy", *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 3, 56-65.
16. Kim T.G., Byamba D., Wu W.H., Lee M.G. 2011. "Statins inhibit chemotactic interaction between CCL20 and CCR6 in vitro: possible relevance to psoriasis treatment". *Experimental Dermatology*, 20, 855-857.
17. Klang V, Schwarz JC, Haberfeld S, Xiao P, Wirth M, Valenta C. 2012. "Skin integrity testing and monitoring of in vitro tape stripping by capacitance-based sensor imaging", *Skin Research and Technology*, 1, 1-14.
18. Kumar L., Verma S., Bhardwaj A., Vaidya S., Vaidya B. 2013. "Eradication of superficial fungal infections by conventional and novel approaches: a comprehensive review", *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 1-15.
19. Koushlesh Kumar Mishra, Chanchal Deep Kaur, Shekhar Verma, Anil Kumar Sahu, Deepak Kumar Dash, Pankaj Kashyap and Saraswati Prasad Mishra. (2019). *Transethosomes and Nanoethosomes: Recent Approach on Transdermal Drug Delivery System, Nanomedicines*, Muhammad Akhyar Farrukh, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.81152.
20. Pawar A.Y., Khanderao R. J., Laxmikant H. C. 2016. "Transfersome: A novel technique which improves transdermal permeability", *Asian Journal of Pharmaceutics*, 10, 425-436.
21. Salem H.F., Kharshoum R.M., Abou-Taleb H.A., AbouTaleb H.A., AbouElhassan K.M. 2018. "Progesterone-loaded nanosized transethosomes for vaginal permeation enhancement: formulation, statistical optimization, and clinical evaluation in anovulatory polycystic ovary syndrome", *Journal of Liposome Research*, 13, 1-12.
22. Song C.K., Balakrishnan P, Shim C.K., Chung S.J., Chong S., Kim D.D. 2012. "A novel vesicular carrier, transethosome, for enhanced skin delivery of voriconazole: characterization and in vitro/in vivo evaluation", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 92, 299-304.
23. Touitou E., Dayan N., Bergelson L., Godin B., Eliaz M. 2000. "Ethosomes-novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties", *Journal of Controlled Release*, 65, 403-418.
24. Verma P., Pathak K. 2012. "Nanosized ethanolic vesicles loaded with econazole nitrate for the treatment of deep fungal infections through topical gel formulation", *Nanomedicine*, 8, 489-496.



Discovery, Synthesis and Activity Evaluation of Novel Compounds Bearing 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine Moiety: A Review

1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin Artığı İçeren Yeni Bileşiklerin Keşfi, Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri: Bir Derleme

Efe Doğukan Dincel¹ , Nuray Ulusoy Güzeldemirci² 

¹ Res. Asst., Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, 34116 Beyazıt, Istanbul, Turkey

² Prof. Dr., Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, 34116 Beyazıt, Istanbul, Turkey

ORCID: E.D.D. 0000-0002-5445-0600;
N.U.G. 0000-0002-4495-4282

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Efe Doğukan Dincel,
Istanbul University, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmaceutical Chemistry, 34116
Beyazıt, Istanbul, Turkey
E-posta: efe.dincel@istanbul.edu.tr

Başvuru/Submitted: 23.01.2019

Revizyon Talebi/Revision Requested: 02.04.2019

Son Revizyon/Last Revision Received: 07.06.2019

Kabul/Accepted: 10.06.2019

Atıf/Citation: Dincel E.D., Ulusoy-Guzeldemirci N. (2019): Discovery, synthesis and activity evaluation of novel compounds bearing 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine moiety: a review, *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 2(2): 60-70.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2019-616357>

ABSTRACT

Lately, much interest has been focused on the chemistry and the biological activity of fused heterocyclic compounds carrying nitrogen atoms because of their utility in various applications, and over the years N-bridged heterocyclic systems derived from 1,2,4-triazoles attracted the interest of researchers owing to the hopeful promise of their pharmacological activities such as antimicrobial, antifungal, molluscicidal, nematocidal, analgesic, anti-inflammatory, anticancer, phosphodiesterase 4 inhibitor, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterases and alkaline phosphatase inhibitor. The fused ring of triazole and thiadiazines, named as triazolothiadiazines, represents a specific and important class of N-bridged heterocycles with their remarkable and wide range of biological activity and there are not enough studies that include the current developments associated with the new synthesis techniques and novel biological evaluation results of 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives. In an attempt to overcome this deficiency in the literature, we deeply researched the literature and formed a review study about the discovery, synthesis and activity evaluation of new compounds bearing 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine moiety within the years of 1996-2019. We aimed to provide scientists with a wide data resource about 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives, thus helping them perform a more organized and fertile drug discovery operation during their experimental studies.

Keywords: 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine, synthesis, biological activity

Öz

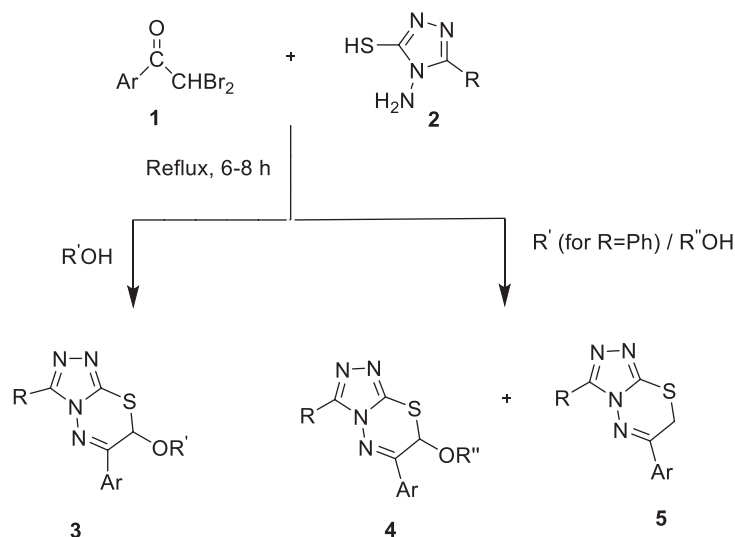
Son zamanlarda, geniş ölçekte çeşitlilik gösteren uygulamalardaki kullanımları nedeniyle azot atomu taşıyan kaynaşmış heterosiklik bileşiklerin kimyası ve biyolojik aktivitesi üzerine olan ilgi artmış ve yoğunlaşmıştır. Yıllar boyunca 1,2,4-triazollerden türetilen azot köprülü heterosiklik sistemler antimikrobiyal, antifungal, mollusisidal, nematisidal, analjezik, anti-inflamatuvar, antikanser, fosfodiesteraz-4 inhibitörü, asetilkolinesteraz, butirilkolinesteraz ve alkalen fosfataz inhibitörü gibi farklı biyolojik yönlerde, umut vadeden farmakolojik aktiviteler göstermiş ve buna bağlı olarak araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Triazol ve tiyadiazin halkalarının kaynaşmasıyla oluşan triazolotiyadiazinler azot köprülü heterosiklik bileşikler arasında önemli ve dikkat çekici bir alt sınıfı oluşturmaktadır, buna karşın 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin türevlerinin ait güncel sentez teknikleri ve yeni biyolojik aktivite bulgularını içeren çalışmalar literatürde yeterli oranda bulunmamaktadır. Bu noktadan hareketle 1996-2019 tarih aralığını referans alarak 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin yapısı taşıyan yeni bileşiklerin keşfi, sentezi ve aktivite değerlendirmeleri ile ilişkili bir derleme çalışması yürütülmüştür. Araştırmacıların daha organize ve verimli bir ilaç keşif prosesi gerçekleştirmelerine yardımcı olmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin, sentez, biyolojik aktivite

INTRODUCTION

1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines are 9 membered heterocyclic compounds containing 4 carbon atoms, 4 nitrogen atoms and 1 sulfur atom, and the main structure of the compound is formed by fused triazole and thiadiazine rings. The structure is capable of acting as both a hydrogen bond acceptor and a hydrogen bond donor. This qualification gives the group the characteristic of being a specific pharmacophore group capable of making significant interactions with the active site of various target receptors. In addition, due to the polar nature of the structure, the triazole moiety can increase the solubility of the

ligand and thereby the pharmacokinetic profile of the drug is positively affected. 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives have been reported in the literature by their antimicrobial^{1,4,7,8,9,10,11,14,15,17,18}, antifungal^{18,13}, molluscicidal⁶ and nematicidal^{13,14}, analgesic^{3,16}, anti-inflammatory^{3,6,11,16}, anticancer^{2,8,16}, phosphodiesterase-4 inhibitor⁵, acetylcholinesterase¹², butyrylcholinesterase¹² and alkaline phosphatase¹² inhibitor activity. Due to the wide pharmacological effect of 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives researchers are interested in the synthesis of novel compounds bearing the 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine moiety.



Compound	Ar	R	R'	Compound	Ar	R	R''
3a	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	Et	4a	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	Me
3b	4-MeC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	Et	4b	4-ClC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	Me
3c	4-ClC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	Et	4c	C ₆ H ₅	H	Me
3d	4-BrC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	Et	4d	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	Me
3e	4-FC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	Et	4e	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	n-Pr
3f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	Et	4f	4-ClC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	n-Pr
3g	C ₆ H ₅	H	Et	4g	C ₆ H ₅	H	n-Pr
3h	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	Et	4h	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	n-Pr
3i	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	i-Pr	4i	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Me
3j	4-ClC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	i-Pr	4j	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	n-Pr
3k	C ₆ H ₅	H	i-Pr	5a	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	Me/n-Pr
3l	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	i-Pr	5b	4-ClC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	Me/n-Pr
3m	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Et	5c	C ₆ H ₅	H	Me/n-Pr
3n	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	i-Pr	5d	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	Me/n-Pr
				5e	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Et/Me/n-Pr/i-Pr

Scheme 1. The synthesis pathway of the novel 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives¹⁵

Biological Activity of 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine Derivatives

Compounds bearing the 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine ring structure are disclosed in the literature as antimicrobial, antifungal, molluscicidal and nematicidal, analgesic, anti-inflammatory, anticancer, phosphodiesterase-4 inhibitor, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and alkaline phosphatase inhibitor agents.

Antimicrobial and antifungal activity

A series of novel 7*H*-7-alkoxy-3-alkyl/phenyl-6-aryl-*s*-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines were synthesized by Pundeer et al. and the antimicrobial and antifungal activity of the compounds were evaluated¹⁵. The biological activities of the compounds were

compared with the antibacterial ciprofloxacin and antifungal amphotericin-B. The activity results showed that the novel compounds possess significant activity against the gram-positive bacteria, *Staphylococcus aureus*, and *Bacillus subtilis* and the yeasts, *Saccharomyces cerevisiae* and *Candida albicans*.

In another study, a series of novel 4-(alkylidene/arylidene)-amino-5-(2-furanyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones and 6-aryl-3-(2-furanyl)-7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines were synthesized by Ergenç et al. and the antimicrobial and antifungal activity of the compounds were evaluated⁷. Of the novel compounds tested, **2b**, **2g** and **4f** were found as active against *Staphylococcus aureus* and/or *Staphylococcus epidermidis*, whereas all exhibited different degrees of antifungal activity.

Table 1. *In vitro* antimicrobial activity of the tested compounds through agar well diffusion method¹⁵

Compounds	Diameter of growth of inhibition zone (mm) ^a			
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>C. albicans</i>
3a	13.6	18.3	-	-
3b	12.3	17	10.6	-
3c	-	-	18.3	15.6
3d	12.3	13.6	-	-
3e	-	-	13.6	13
3f	-	-	15.6	13.3
3g	16.3	20.3	13.6	13.6
3h	13.6	17.6	-	-
3i	13.6	12.3	-	-
3j	11.3	12.3	11.3	-
3k	14.6	13.6	13.3	-
3l	12.3	14.6	-	-
3m	24.3	17.6	17.6	15.6
3n	18.3	15.6	13.3	-
4a	22.3	21.6	15.3	16.3
4b	19.3	16.3	12.6	13.0
4c	19.6	18.6	13.6	13.3
4d	16.0	18.3	12.6	-
4e	14.0	13.6	-	-
4f	12.6	16.3	10.3	-
4g	15.6	18.3	-	-
4h	13.6	16.3	15.3	-
4i	25.6	18.0	18.6	-
4j	20.6	17.3	17.3	-
Ciprofloxacin	26.6	24.0	Nt	Nt
Amphotericin-B	Nt	Nt	13.6	14.3
(-) no activity, Nt not tested				
^a Values, including diameter of the well (8mm), are means of three replicates				

Table 2. MIC (in µg/ml) of the tested compounds by using macrodilution method¹⁵

Compounds	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>C. albicans</i>
3a	256	64	-	-
3b	>256	128	>256	-
3c	-	-	32	64
3d	>256	256	-	-
3e	-	-	128	128
3f	-	-	64	128
3g	128	64	128	-
3h	256	128	-	-
3i	256	>256	-	-
3j	>256	>256	>256	-
3k	256	256	128	-
3l	>256	256	-	-
3m	16	128	32	64
3n	128	256	128	-
4a	32	32	64	64
4b	64	128	128	128
4c	64	64	128	128
4d	128	64	256	-
4e	256	256	-	-
4f	>256	128	>256	-
4g	128	64	-	-
4h	256	128	64	-
4i	16	64	32	-
4j	64	128	64	-
Ciprofloxacin	5	5	Nt	Nt
Amphotericin-B	Nt	Nt	100	100
(-) no activity, Nt not tested				
^a Values, including diameter of the well (8mm), are means of three replicates				

Molluscicidal and Nematicidal activity

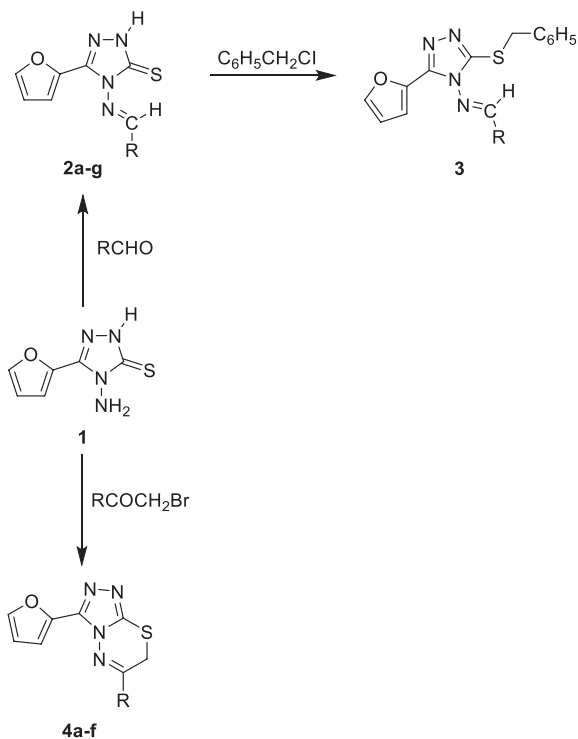
A series of pyrazolyl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazin-6-yl)-2*H*-pyran-2-one derivatives were synthesized by Penta et al. and the novel compounds were evaluated for their *in vitro* antimicrobial activity against gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*), gram-negative bacteria (*Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*), anti-fungal activity against *Candida albicans*, and nematicidal activity against *Meloidogyne incognit*¹⁴. It was found that, among the newly synthesized compounds, there were compounds having excellent antimicrobial and nematicidal activity against tested bacteria, fungi and nematodes.

In another study, a series of 3-(2,4-dichlorophenoxy)methyl)-1,2,4-triazolo(thiadiazoles and

thiadiazines) were synthesized by El Shehry et al. and the novel compounds were evaluated for their molluscicidal activity⁶. The compounds **3**, **4b**, **8** and **10** exhibited significant molluscicidal activities.

Analgesic and anti-inflammatory activity

A series of 3,6-disubstituted 7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines were synthesized by Aytacı et al. and the novel compounds were evaluated for their analgesic/anti-inflammatory activity³. Among the newly synthesized compounds, the compounds **4**, **1c**, **2b** and **4c** showed the highest anti-inflammatory activity. Also compounds **2**, **3**, **4**, **2b**, **3a** and **4b** showed higher or similar analgesic activity to that of aspirin at the 100 mg/kg dose level. The activity results showed that some of the novel



Compound	R	Mp [°C]	Yield [%]	Formula (molecular mass)
2b	4-BrC ₆ H ₄	219-220	67	C ₁₃ H ₉ BrN ₄ OS (349.21)
2g	2-(5-nitro-2-furyl)-ethenyl	219-220	87	C ₁₃ H ₉ N ₅ O ₄ S (333.31)
4f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	>300	91	C ₁₄ H ₉ N ₅ O ₃ S (327.32)

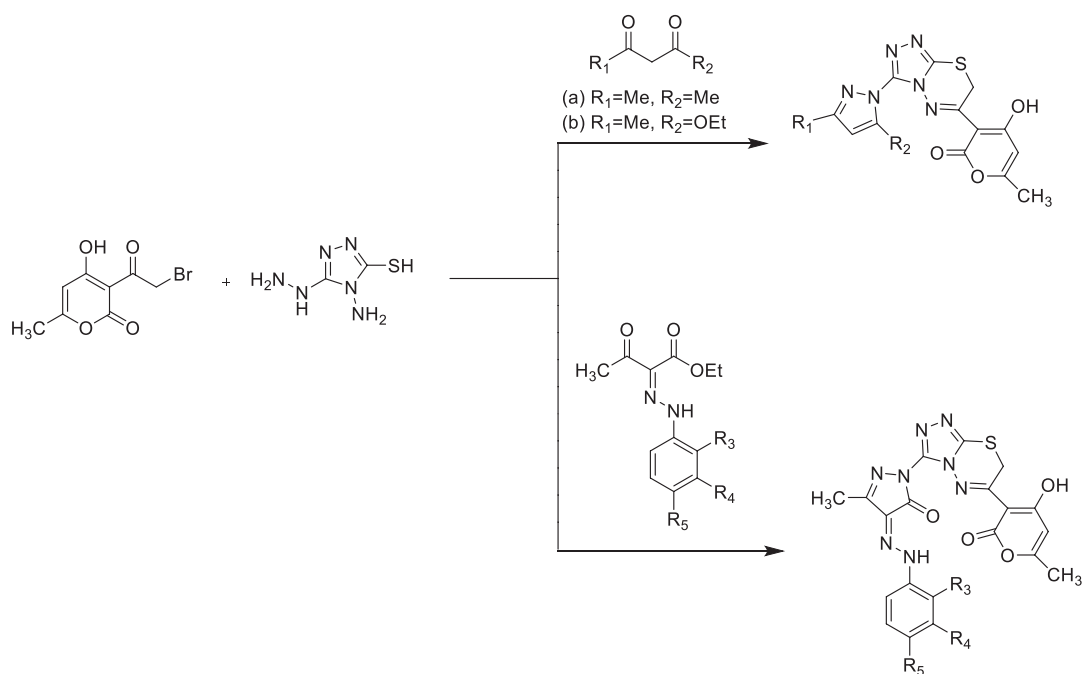
Scheme 2. The synthesis of the novel compounds⁷Scheme 3. The reagents and the synthesis pathway¹⁴

Table 3. Nematicidal activity of the tested compounds¹⁴

Compounds	24h			48h		
	250 (µg/ml)	150 (µg/ml)	50 (µg/ml)	250 (µg/ml)	150 (µg/ml)	50 (µg/ml)
5a	5	3	2	8	5	4
5b	5	3	2	9	6	4
6a	42	28	15	55	33	26
6b	8	5	2	11	6	3
6c	35	20	10	51	28	19
6d	18	10	6	28	16	10
6e	40	23	19	44	28	20
6f	67	43	32	85	63	45
6g	52	35	20	73	55	28
6h	5	3	1	8	5	3
6i	5	3	2	9	5	3
6j	5	3	2	8	6	3
6k	5	3	2	12	5	3
6l	3	0	0	5	2	0
6m	2	0	0	3	2	0
DMSO	0	0	0	0	0	0

compounds possess significant activity and have potential for being a new analgesic/anti-inflammatory agent.

Anticancer activity

A series of 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives were synthesized by Ahmad et al. and the novel compounds were evaluated for their anticancer activity². In this study, compounds having a triazolothiadiazine nucleus were found as potentially active anticancer molecules.

Phosphodiesterase-4 Inhibitor Activity

A series of 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives were synthesized by Baeri et al. and the new compounds were evaluated for their phosphodiesterase-4 (PDE-4) inhibitor activity⁵. The novel compounds were tested on cultured NIH-3T3 cells to analyze their safety and activity in NIH-3T3 mouse fibroblastic cells in comparison with rolipram, which is a selective PDE-4 inhibitor. Extracellular cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and cyclic adenosine monophosphate (cAMP) concentrations were evaluated to understand the PDE inhibition rate. The results showed that all tested compounds caused a marked increase in the concentration of cAMP, whereas

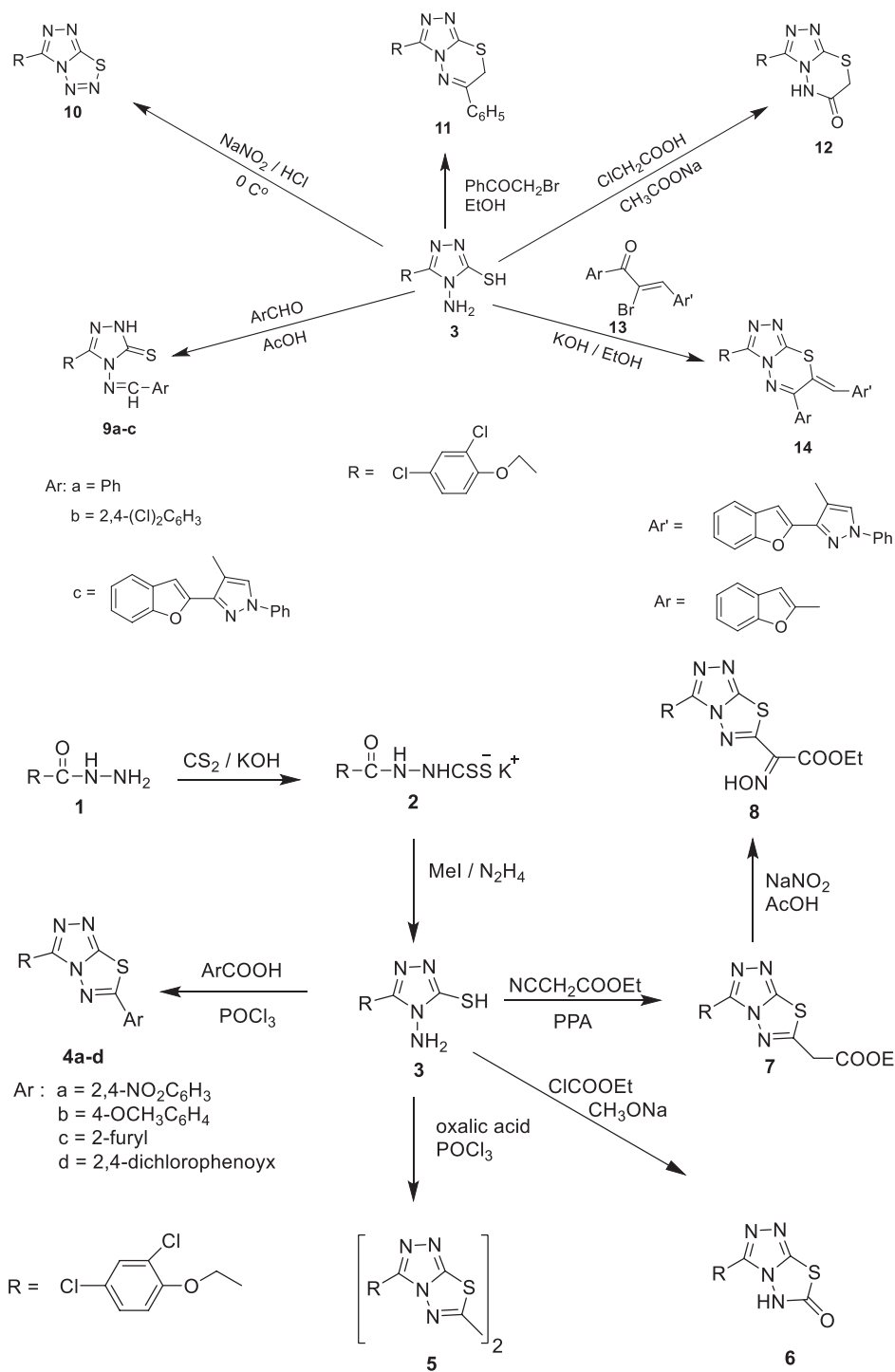
the concentration of cGMP stayed approximately unchanged.

Acetylcholinesterase, butyrylcholinesterases and alkaline phosphatase inhibitor activity

In another study, a series of 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives were synthesized by Khan et al. and the new compounds were evaluated for their acetylcholinesterase, butyrylcholinesterases and alkaline phosphatase inhibitor activity¹². According to activity results, the novel compounds showed significant biological activity.

RESULTS

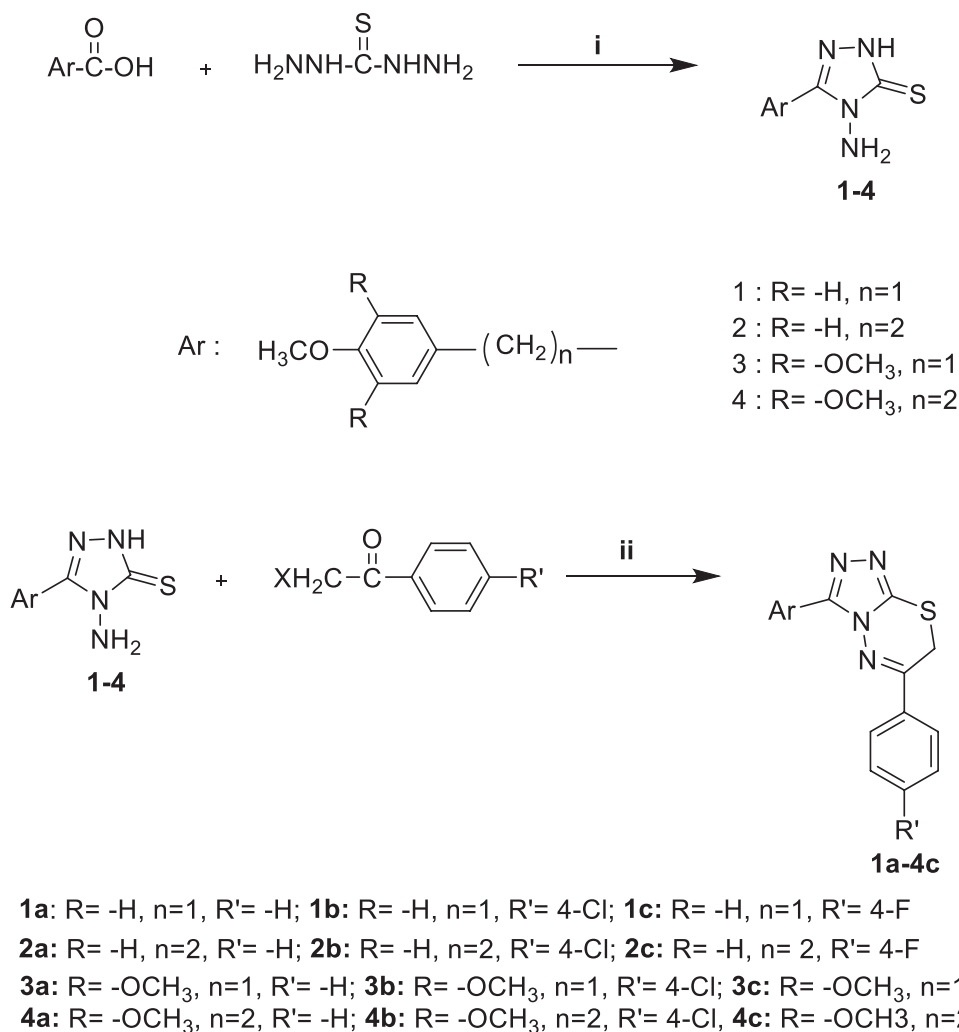
As a result of our study, it has been detected that there are many different 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives that exhibit serious pharmacological activity and possess the potential to be a leading compound. However, in the literature, there are not enough studies supported by computer-aided drug design techniques associated with 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives. Computer-aided drug design tools potentially minimize time and cost in drug discovery processes. By



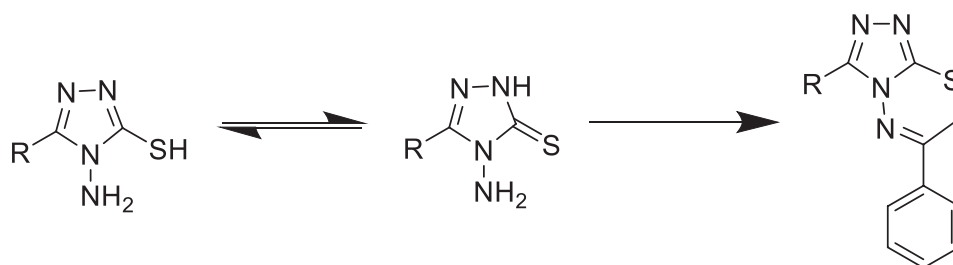
Scheme 4. The synthesis pathway of the novel compounds⁶

taking advantage of computer-aided drug design technology, researchers may be able to design potentially active and original molecules. Researchers may also carry out in silico simulations using the

software to determine binding modes of the compounds with the related target and calculate potential drug-likeness and other properties that are related to absorption, distribution, metabolism,



Scheme 5. The synthesis pathway of the novel 3,6-disubstituted 7H-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines³

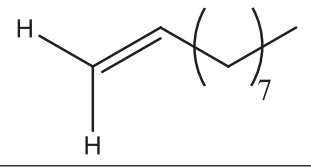
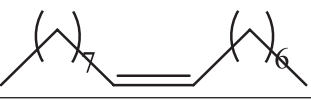
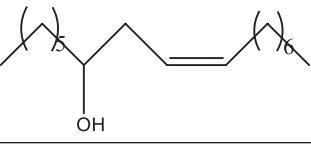
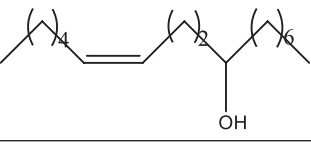


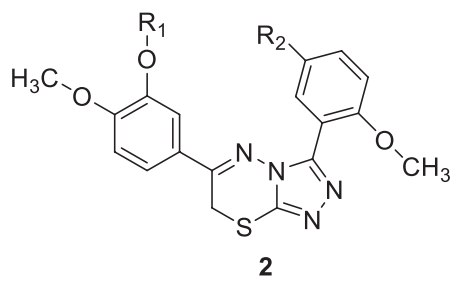
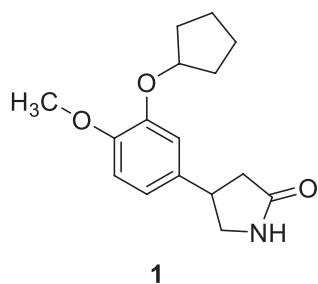
Scheme 6. The synthesis pathway of the novel 3,6-disubstituted 7H-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines². Reaction conditions: PhCOCH₂Br, EtOH, reflux (90°C), 12h, neutralization with NH₄OH

excretion, and the toxicity of the compounds. The overall results obtained from molecular modeling studies and the pharmacological responses of the synthesized molecules can provide insight into the synthesis of more efficient target-specific agents,

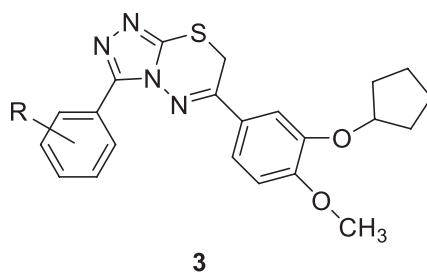
which might also have higher selectivity and activity. Hence, researchers definitely should continue their drug discovery investigations and researches should be supported by computer-aided drug design techniques.

Table 4. Physico-chemical properties of the novel 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives²

Compounds	R	Molecular formula	Physical state	Melting Point (°C)	% Yield	Molecular Weight
4a		C ₂₀ H ₂₆ N ₄ S	Brown sticky liquid	-	65	354.470
4b		C ₂₇ H ₄₀ N ₄ S	Brown sticky liquid	-	62	452.631
4c		C ₂₇ H ₄₀ N ₄ OS	Brown sticky liquid	-	60	468.630
4d		C ₂₇ H ₄₀ N ₄ OS	Brown sticky liquid	-	60	468.630

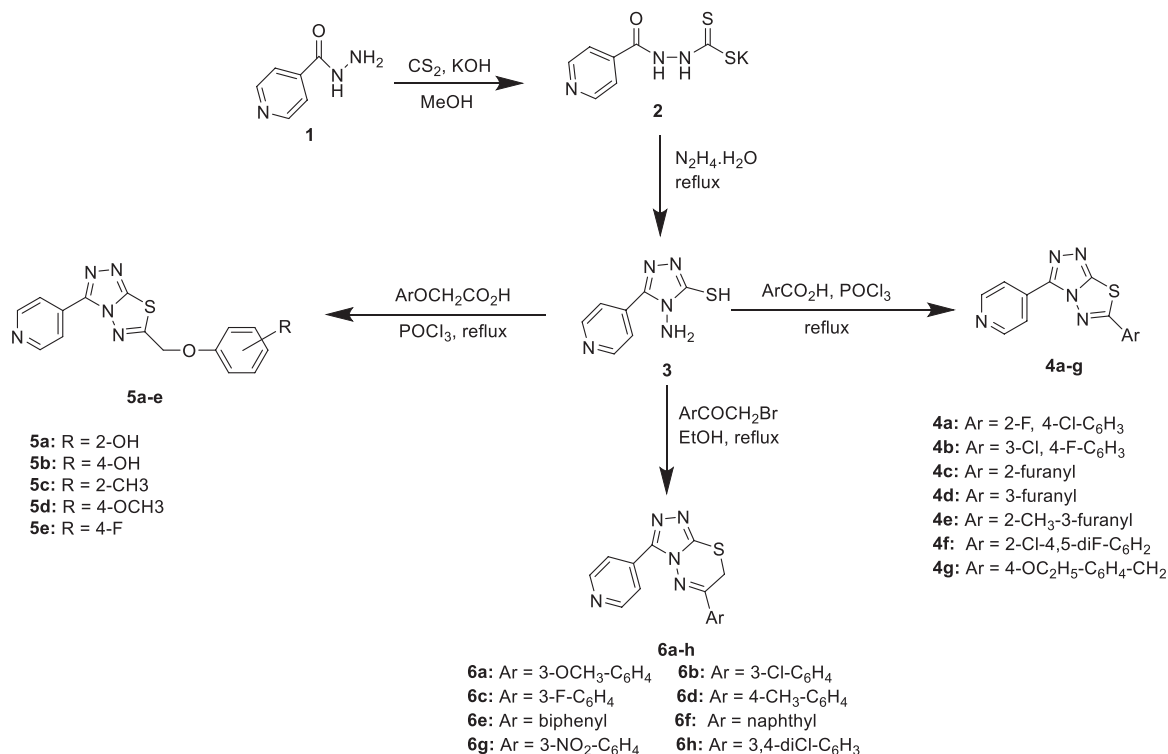


R₁ = OMe, Cyclopentyl
R₂ = H, OMe



3a: R = 2-OMe
3b: R = 3-OMe
3c: R = 4-Me
3d: R = H

Scheme 7. Rolipram (**1**), alkoxy-substituted 3,6-diphenyl-7H-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines (**2**), and some new 6-(3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl)-3-aryl-7H-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines (**3**)⁵



Scheme 8. The synthesis of the novel 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives¹²

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- E.D.D., N.U.G.; Data Acquisition- E.D.D., N.U.G.; Data Analysis/Interpretation- E.D.D., N.U.G.; Drafting Manuscript- E.D.D., N.U.G.; Critical Revision of Manuscript- E.D.D., N.U.G.; Final Approval and Accountability- E.D.D., N.U.G.; Technical or Material Support- E.D.D., N.U.G.; Supervision- E.D.D., N.U.G.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- E.D.D., N.U.G.; Veri Toplama- E.D.D., N.U.G.; Veri Analizi/Yorumlama- E.D.D., N.U.G.; Yazı Taslağı- E.D.D., N.U.G.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- E.D.D., N.U.G.; Son Onay ve Sorumluluk- E.D.D., N.U.G.; Malzeme ve Teknik Destek- E.D.D., N.U.G.; Süpervizyon- E.D.D., N.U.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

- Abdel-Wahab, B.F., Abdel-Aziz, H.A., Ahmed, E.M. (2009): Synthesis and antimicrobial evaluation of some 1,3-thiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole, and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]-thiadiazine derivatives including a 5-(benzofuran-2-yl)-1-phenylpyrazole moiety, *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 140(6): 601-605.
- Ahmad, A., Varshney, H., Rauf, A., Sherwani, A., Owais, M. (2017): Synthesis and anticancer activity of long chain substituted 1,3,4-oxadiazol-2-thione, 1,2,4-triazol-3-thione and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazine derivatives, *Arabian Journal of Chemistry*, 10: 3347-3357.
- Aytac, S.P., Tozkoparan, B., Kaynak, F.B., Aktay, G., Göktaş, Ö., Ünüvar, S. (2009): Synthesis of 3,6-disubstituted 7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazines as novel analgesic/anti-inflammatory compounds, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(11): 4528-4538.

4. Badr, S.M., Barwa, R.M. (2011): Synthesis of some new [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines and [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles starting from 5-nitro-2-furoic acid and evaluation of their antimicrobial activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19(15): 4506-4512.
5. Baeeri, M., Foroumadi, A., Motamedi, M., Yahya-Meymandi, A., Firoozpour, L., Ostad, S.N., Shafiee, A., Souzangarzadeh, S., Abdollahi, M. (2011): Safety and Efficacy of New 3,6-diaryl-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine Analogs as Potential Phosphodiesterase-4 Inhibitors in NIH-3T3 Mouse Fibroblastic Cells, *Chemical Biology & Drug Design*, 78(3): 438-444.
6. El Shehry, M.F., Abu-Hashem, A.A., El-Telbani, E.M. (2010): Synthesis of 3-((2,4-dichlorophenoxy)methyl)-1,2,4-triazolo(thiadiazoles and thiadiazines) as anti-inflammatory and molluscicidal agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(5): 1906-1911.
7. Ergenc, N., Ulusoy, N., Çapan, G., Sanis, G.Ö., Kiraz, M. (1996): Synthesis and Antimicrobial Properties of New 4-(Alkylidene/arylidene)-amino-5-(2-furanyl)-2, 4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones and 6-Aryl-3-(2-furanyl)-7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines, *Archiv der Pharmazie*, 329(8-9): 427-430.
8. Holla, B.S., Rao, B.S., Sarojini, B.K., Akberali, P.M., Kumari, N.S. (2006): Synthesis and studies on some new fluorine containing triazolothiadiazines as possible antibacterial, antifungal and anticancer agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41(5): 657-663.
9. İlhan, E., Ergenc, N., Ulusoy, N., Ötük Sanış, G. (1996): Synthese und antimikrobielle Untersuchung einiger 4-Arylidenamino-3-(α,α -diphenyl- α -hydroxymethyl)-1,4-dihydro-5*H*-1,2,4-Triazol-5-thione und 6-Aryl-3-(α,α -diphenyl- α -hydroxymethyl)-7*H*-s-Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine, *Die Pharmazie*, 51(2): 123-124.
10. Karabasanagouda, T., Adhikari, A.V., Shetty, N.S. (2007): Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazines carrying thioalkyl and sulphonyl phenoxy moieties, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42(4): 521-529.
11. Karegoudar, P., Prasad, D.J., Ashok, M., Mahalinga, M., Poojary, B., Holla, B.S. (2008): Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of some 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines bearing trichlorophenyl moiety, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(4): 808-815.
12. Khan, I., Zaib, S., Ibrar, A., Rama, N.H., Simpson, J., Iqbal, J. (2014): Synthesis, crystal structure and biological evaluation of some novel 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazines, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 78: 167-177.
13. Mekala, R.V.R., Yata, M.R., Talagadadivi, R.P. (2014): Synthesis, characterization and biological screening of some novel indole based 1,2,4-triazolo 1,3,4 thiadiazines, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 4(2): 43-46.
14. Penta, S., Gadidasu, K.K., Basavoju, S., Rao, V.R. (2013): An efficient one-pot synthesis of pyrazolyl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4] thiadiazin-6-yl)-2*H*-pyran-2-one derivatives via multicomponent approach and their potential antimicrobial and nematocidal activities, *Tetrahedron Letters*, 54(42): 5663-5666.
15. Pundeer, R., Kiran, V., Prakash, R., Bhatia, S.C., Sharma, C., Aneja, K.R. (2012): α,α -Dibromoacetophenones mediated synthesis of some new 7*H*-7-alkoxy-3-alkyl/phenyl-6-aryl-s-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines and their antimicrobial evaluation, *Medicinal Chemistry Research*, 21(12): 4043-4052.
16. Puthiyapurayil, P., Poojary, B., Buridipad, S.K. (2014): Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of a Novel Series of 1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazines Containing an Amide Linkage, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 51(S1): E55-E67.
17. Sahu, J.K., Ganguly, S., & Kaushik, A. (2014): Synthesis and antimicrobial activity of some novel fused heterocyclic 1,2,4-triazolo [3,4-*b*][1,3,4] thiadiazine derivatives, *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 5(2): 90.
18. Sumangala, V., Poojary, B., Chidananda, N., Arulmoli, T., Shenoy, S. (2012): Facile synthesis, cytotoxic and antimicrobial activity studies of a new group of 6-aryl-3-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 54: 59-64.

Yeni Çalışmalar Işığında *Hypericum* Türlerinin Farmakolojik Aktiviteleri

Pharmacological Activities of Hypericum Species in Light of New Studies

Ezgi Ersoy¹ , Esra Eroğlu Özkan² , Afife Mat³ 

Öz

Hypericaceae familyasına ait *Hypericum* türleri, özellikle en çok bilinen tür olan *Hypericum perforatum*, tüm dünyada en çok kullanılan tıbbi bitkilerdendir. Son yıllarda *H. perforatum* içeren ürün sayısı tüm dünyada ciddi oranda artmıştır.¹ *H. perforatum* türünün özellikle yara iyi edici ve antidepresan özellikleri nedeniyle antik çağlardan beri kullanıldığına, hatta Ortaçağ Avrupası'nda kutsal kabul edildiğine ve birçok dini ritüelin parçası olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.² Türkçe' de en bilinen ismi "Sarı Kantaron" olan bitki, yurt dışında "St. John's Wort" ismiyle tanınmaktadır. *Hypericum* türlerinin kimyasal bileşenleri ve biyolojik aktiviteleri üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Buna göre, *H. perforatum* türünün majör aktif bileşikleri bir floroglusinol türevidir olan hiperforin ve bir naftodiantron bileşiği olan hiperisindir. Bitkide bunun yanında flavonoidler, fenolik asitler, tanenler, uçucu yağlar, ksanton bileşikler gibi başka çeşitli biyolojik aktif maddeler de bulunmaktadır.³ Bugüne dek, *Hypericum* türlerinin birçok farklı farmakolojik etkisi kayıt altına alınmıştır. Bu çalışma; *Hypericum* türlerinin antidepresan etkisi, yara iyi edici etkisi, antiinflamatuvar etkisi, antioksidan etkisi, antimikrobiyal etkisi, nörodegeneratif hastalıklar üzerine etkisi, sitotoksik etkisi, analjezik ve antinöroseptik etkisi gibi önemli bazı etkileri ile ilgili yapılan güncel çalışmaları özet olarak sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Hypericum*, Sarı Kantaron, Biyolojik Aktivite

ABSTRACT

The *Hypericum* species that belong to the family Hypericaceae, especially the most common *Hypericum perforatum*, are presently one of the most consumed medicinal plants in the world. In recent years, the use of products containing *H. perforatum* has increased dramatically all over the world.¹ There is evidence that *H. perforatum* has been used for its wound healing and antidepressant effects since ancient times and was even believed to be "sacred" and was a part of religious rituals in medieval Europe.² *H. perforatum* is known as "sarı kantaron" in Turkish, whereas the most common name in other countries is "St. John's Wort". Numerous studies have been conducted on the chemical constituents and biological activities of the *Hypericum* species. The major active constituents are considered to be hyperforin which is a phloroglucinol derivative, and hypericin, a naphthodianthrone compound. Furthermore, other biologically active constituents, such as flavonoids, phenolic acids, tannins, volatile compounds and xanthenes are also present in the plant extracts.³ Several pharmacological activities of the *Hypericum* species have been documented so far. The present study gives a summary of the most recent studies related to some important properties, including its antidepressant effect, wound-healing effect, anti-inflammatory effect, antioxidant effect, antimicrobial effect, effects on neurodegenerative disorders, cytotoxic effect, analgesic, and antinociceptive effect.

Keywords: *Hypericum*, St. John's Wort, Biological Activity

¹ Dr. Ec., İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: E.E. 0000-0002-6913-1952;
E.E.Ö. 0000-0002-1569-2535;
A.M. 0000-0002-9225-8572

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Ezgi Ersoy,
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmakognozi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 535 395 32 64
E-posta: ecz.ezgiersoys@gmail.com

Başvuru/Submitted: 13.02.2019

Revizyon Talebi/Revision Requested: 13.03.2019

Son Revizyon/Last Revision Received: 15.04.2019

Kabul/Accepted: 16.04.2019

Atıf/Citation: Ersoy E., Eroglu-Ozkan E., Mat A. (2019): Pharmacological activities of hypericum species in light of new studies, *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 2(2): 71-79.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2019-616370>

GİRİŞ

Hypericum L. türleri; Hypericaceae familyasına ait, çok yıllık otsu veya çalimsı bitkilerdir. Dünyada şu an bilinen 500'den fazla *Hypericum* türü vardır, ülkemizde ise 20 sekiyon altında 106 tür tespit edilmiştir.⁴ Tüm dünyada en çok bilinen tür *Hypericum perforatum* türüdür. *H. perforatum*, Türkiye'de sarı kantaron, binbirdelik otu, kan otu, koyunkıran gibi isimlerle bilinmektedir. Dünyada ise en yaygın kullanılan isim ise "Saint John's Wort" tur.

H. perforatum; Hippocrates, Theophrastus, Dioscorides, Galenos gibi devirlerinin en önemli bilim insanlarının eserlerinde çeşitli farmakolojik etkileri nedeniyle yer almaktadır. Bitkinin psikiyatrik rahatsızlıklarda kullanılabileceğini kayıt altına alan ilk kişi, modern tıbbın kurucularından kabul edilen İsviçreli hekim ve kimyager Paracelsus (1493-1541)'tur. Paracelsus, *H. perforatum* bitkisinin kaynatılarak sterilize edildiği takdirde öfke sorunu ve anksiyete problemi olan kişilerde dahilen kullanılmasını tavsiye etmiştir.⁵ Bitki, Nicholas Culpeper (1616-1654)'in çabalarıyla İngiltere'de de oldukça popüler hale gelmiş ve 1618'de tedavi edici bir bitki olarak Londra Farmakopesi'nde yer almıştır. Daha sonra İngiltere, Fransa ve Almanya gibi ülkelerden Amerika'ya göç eden kişiler bitkinin bu kıtada da bilinmesini sağlamışlar, bu dönemlerde antidepresan etkinliği tüm dünyada bilinir hale gelmiş ve bitki yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır.⁶ 1984 yılında Almanya Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan Komisyon E monograflarında *H. perforatum* ekstresinin psiko-vegetatif bozukluklarda, depresif bozukluklarda, anksiyete ve/veya ajitasyon durumlarında ve uyum bozukluklarında kullanıldığı belirtilmektedir.⁷ Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2002 yılında *H. perforatum* türünü tıbbi bitki olarak ilan etmiş ve *Hyperici herba* olarak monograflarında geniş bir yer vermiştir. Bu monograflarda bitkinin antidepresan, antibakteriyel, antiviral, protein kinaz – C inhibitörü ve yara iyi edici etkileri yer almaktadır.⁸

H. perforatum, çok eski zamanlardan beri tedavide rol oynayan bir bitki olmasının sonucu olarak pek çok farklı şekilde hazırlanarak kullanılabilir. Temel materyal olarak, genellikle çiçeklenme

evresindeki taze bitki veya kurutulmuş gövde kısımları (*Hyperici herba*) kullanılır. Kullanılan bitkinin nerede yetiştiği, bu bölgenin iklimi, toplanma zamanı, kurutma işlemi gibi etmenler drog kalitesine doğrudan etki eder. Taze bitkiden homeopatide kullanılan tentürler, bitkinin preslenmesiyle elde edilen bitki suları veya yağları hazırlanır.⁹ Bitkinin geleneksel kullanım alanları ise çok daha geniştir. Yağ bazlı preparatlar dispepsi şikâyetlerinde tercih edilmektedir. Haricen ise yaraları iyi etmede, miyaljide ve yanıklarda kullanılmaktadır. Taze haldeki bitki ufalandıktan sonra zeytinyağı veya bir başka yağ ile güneş ışığında bekletildiğinde oluşan kırmızı renkli yağ haricen direkt olarak kullanılabilir gibi, merhemlere karıştırılarak veya kapsül halinde de kullanılabilir. Taze haldeki bitkinin kurutulmasıyla kuru drog elde edilir. Toz haldeki kuru drogün alkol ile ekstraksiyonu sonucu oluşan sıvı ekstre bu şekilde veya bazı damlaların, merhemlerin veya tentürlerin bileşimine girmektedir. Alkol ekstresinin yoğunlaştırılması ve sonrasında liyofilizatör ile kuru toz haline getirilmesi ile oluşan ürün, standardizasyon aşamasının ardından tablet veya kapsüllerin bileşimine girerek dâhilen kullanılmaktadır.¹⁰

Yapılan birçok çalışma ile *H. perforatum* türünün kimyasal içeriği aydınlatılmıştır. Buna göre, naftodiantron yapısındaki bileşikler (hiperisin, psödohiperisin vb), floroglusinoller (hiperforin, adhiperforin vb), flavonoidler (hiperozit, rutin, kersetin vb), biflavonlar (biapigenin, amentoflavon), fenolik asitler (ferulik asit, kafeik asit vb), proantosiyandinler, uçucu yağlar ve diğer bazı kimyasal bileşikler bulunmaktadır. Bu maddeler bitkinin sahip olduğu önemli farmakolojik etkilerden sorumludur.¹¹

Farmakolojik Aktiviteler

Antidepresan Etki

H. perforatum türünün majör depresif bozukluk, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, sosyal fobi, obsesif kompulsif bozukluk, distimik bozukluk, somatoform bozukluklar, anksiyöz depresyon ve mevsimsel affektif bozukluk gibi çok farklı psikiyatrik rahatsızlıklarda etkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur.¹² ESCOP monografları *H. perforatum*

bitkisinin hidroalkolik ekstre ve tentürlerinin hafif şiddetteki depresif bozukluklar veya hafif ile orta arası şiddetteki depresif bozukluklarda kullanıldığını belirtmektedir. Tüm dünyada geçerli olan ICD (International Classification of Diseases - Uluslararası Hastalık Sınıflandırma Sistemi) kodlarına göre *H. perforatum* ekstrelerinin kullanılabileceği hastalıklar: F32.0 (Hafif depresif nöbet), F32.1 (Orta depresif nöbet), F33.0 (Yineleyen depresif bozukluk, şimdiki nöbet hafif şiddetli), F33.1 (Yineleyen depresif bozukluk, şimdiki nöbet orta şiddetli) olarak tanımlanmıştır.⁷

2008 yılında yapılan Cochrane meta analiz çalışması *H. perforatum* ile yapılan antidepresan aktivite çalışmalarını ile ilgili detaylı bilgi veren en geniş kapsamlı çalışmadır. Toplamda 5489 hastanın katılmış olduğu 29 klinik deneyin dahil edildiği çalışmada, majör depresif bozukluğa sahip hastalarda *H. perforatum* ekstresinin plaseboya göre kesin olarak daha etkili olduğu; standart sentetik antidepresanlarla benzer etkiye sahip olduğu ve bunlara göre daha az yan etkiye neden olduğu tespit edilmiştir.¹³

2017 yılında yapılan bir diğer meta analiz çalışmasının sonuçları yine Cochrane Analizi'ni destekler niteliktedir. *H. perforatum* ekstreleri ile sentetik antidepresanlar ve plasebonun karşılaştırdığı çalışmalar değerlendirildiğinde, ekstrelerin plaseboya göre etkili olduğu, sentetik antidepresanlarla yaklaşık aynı etkiye sahip ve daha az yan etkiye olduğu sonucuna varıldığı belirtilmiştir.¹⁴

H. perforatum türünden başka türlerle yapılan antidepresan aktivite çalışmaları da mevcuttur. *H. uralum* ile yapılan bir çalışmada, bitkinin kimyasal içeriğinde yer alan Uralodin A isimli maddenin farelere uygulanması sonucunda antidepresan etkinin varlığı tespit edilmiştir.¹⁵ *H. androseamum*, *H. foliosum* ve *H. perforatum* türlerinin antidepresan etkinliği fluoksetinle karşılaştırmalı ve *in vivo* olarak araştırıldığı bir çalışmada *H. foliosum* türünün fare kuyruktan asma deneyine göre antidepresan etkinliği diğer türlere göre yüksek bulunmuştur.¹⁶

Yara İyi Edici Etki

Hypericum türleri, özellikle de en yaygın olarak kullanılan *H. perforatum*, yara iyi edici etkisi yaklaşık 2000 yıldır bilinen ve halk arasında bu amaçla kul-

lanılan bitkilerdir. Çiçekli topraküstü kısımlar tentür veya yağ halinde yanıklara ve yaralara uygulanmaktadır.¹⁷ Yara iyi edici etkinin bitkinin fibroblastları uyarması ve kolajen yapımının buna bağlı olarak artmasıyla oluştuğu saptanmıştır.¹⁸ *H. perforatum* ekstrelerinin yalnız başına veya bazı bitki ekstreleriyle kombine halde topikal olarak kullanımında gösterdiği yara iyileştirici aktivite genellikle fareler üzerinde denenmiştir.¹⁹⁻²¹ İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar da mevcuttur.^{17,22,23} Bunun yanında *in vitro* olarak NIH3T3 fibroblast hücreleri üzerinde yapılan çalışmalar vardır.^{24,25} 2017 yılında ise İtalya'da ilk kez atlar üzerinde bir çalışma yapılmıştır.²⁶ Bu çalışmalarda oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Antienflamatuar Etki

Hypericum türlerinin çok uzun yıllardır yara, yanık ve egzama tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Son yıllarda bu bitkilerin antienflamatuar etkilerinin ve etki mekanizmasının belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalar hız kazanmıştır.

Oral yoldan aşırı doz parasetamol uygulanarak hepatotoksisite, enflamasyon ve oksidatif stres meydana getirilen farelere *H. perforatum* ekstresinin oral olarak verilmesiyle hem enflamasyonun hem de karaciğer hasarının gerilediği tespit edilmiştir.²⁷ Erzincan - Kelkit bölgesinden toplanan *H. scabroides* türü ile yapılan bir çalışmada karagenin nedenli fare pençe ödemi üzerinde standart madde olarak diklofenak kullanılarak bir dizi deney yapılmıştır. Buna göre bitkinin metanol ekstresinin belirgin antienflamatuar etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir.²⁸ *H. empetrifolium* türünden izole edilen iki adet yeni floroglusinol türevi bileşiğin antienflamatuar etkinliği incelenmiştir. Bu bileşiklerin yapılan *in vitro* deneylerle COX-1 ve COX-2 inhibitörü etkilerinin olduğu belirlenmiştir.²⁹ *H. oblongifolium* türüyle karagenin nedenli fare pençe ödemi geliştirilen fareler üzerinde yapılan çalışmada günde 100, 200 ve 300 mg/kg metanol ekstresi uygulanan farelerde belirgin antienflamatuar etki saptanmıştır.³⁰

Antioksidan Etki

Hypericum türleri içerdikleri çok sayıda farklı fenolik bileşiklerden dolayı genellikle iyi antioksidan etkiye sahiptir. *H. perforatum* bitkisinin *in vitro* olarak

serbest radikal giderici etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ortaya çıkan sonuçlara göre, ekstrenin antioksidan etkinin konsantrasyonla doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Bitki ekstresinin kuvvetli hidroksil ve süperoksit anyon giderici etkili olduğu ve lipid peroksidasyonunu da önlediği belirtilmiştir.³¹ *H. perforatum* L., *H. maculatum* Cr., *H. hirsutum* L., *H. tetrapterum* Fr. türlerinin polifenolik bileşikler ve hiperisin içeriği ile antioksidan aktiviteleri karşılaştırıldığı bir çalışmada, tüm türler iyi antioksidan etki göstermiş; *H. maculatum* ve *H. perforatum* en yüksek antioksidan aktivite gösteren türler olarak belirlenmiştir.³²

Sicilyada yetişen 11 farklı *Hypericum* türünün (*H. perforatum* L., *H. calycinum* L., *H. aegypticum* L., *H. androsaemum* L., *H. patulum* Thunb., *H. perfoliatum* L., *H. pubescens* Boiss., *H. tetrapterum* Fr., *H. hircinum* L., *H. hirsutum* L., *H. montanum* L) antioksidan özellikleri değerlendirilmiştir. Türlerin hepsinde antioksidan ve serbest radikal giderici aktivite saptandığı belirtilmiştir. Folin-Ciocalteu yöntemine göre etkili türler sırasıyla *H. perforatum*, *H. androsaemum*, *H. tetrapterum* ve *H. calycinum* türleridir.³³

H. neurocalycinum ve *H. malatyanum* türlerinin antioksidan aktivelere incelendiği bir çalışmada, iki türün de iyi antioksidan etki gösterdiği belirlenmiştir. *H. neurocalycinum* türünün, *H. malatyanum* türüne göre antioksidan etkinliği daha yüksek bulunmuştur. Aktivitedeki bu farklılığın *H. neurocalycinum* türünün bileşimindeki antioksidan etkili rutin, kersetin, kempferol gibi flavonoid bileşiklerinin diğer türe göre daha yüksek miktarda bulunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.³⁴

Antimikrobiyal Etki

H. perforatum türünün antik çağlardan bu yana yara iyileştirici olarak kullanılması başlıca olarak antibakteriyel etkisiyle ilişkilendirilmiştir. Ortaçağ'da doktorların ameliyat yaralarını ve enfekte yaraları *H. perforatum* yağı ile tedavi ettiği bilinmektedir. *H. perforatum* ekstresi ile amoksisilinin antibakteriyel etkinliği karşılaştırıldığı bir çalışmada, ekstre *S. aureus* suşunda amoksisiline göre %227; *P. aeruginosa* suşunda ise %141 oranında daha etkili bulunmuştur. Daha sonra *H. perforatum* ekstresi ile çeşitli polimerlerden elektro-eğirme metoduyla nanolif-

ler oluşturulmuş ve bunların mikroorganizmalarla mücadelede inovatif ve çevre dostu çok önemli potansiyel bir alternatif oldukları belirtilmiştir.³⁵ *H. japonicum* türüyle yapılan bir çalışmada bitkinin içeriğinde yer alan antibakteriyel etkili dimerik açılfloroglusinol türevi dokuz farklı bileşiğin *E. coli* (ATCC 11775), *S. typhimurium* (ATCC 6539), *S. aureus* (ATCC 25922) ve *E. faecalis* (ATCC 10541) suşlarına karşı sefotaksim sodyum ile karşılıklı olarak etkinliği test edilmiştir. Buna göre, bu çalışma sırasında ilk kez keşfedilen dört bileşiğin (Hiperjaponikol A-D), tüm suşlara karşı etkili olduğu tespit edilmiştir.³⁶ Türkiye'de endemik bir tür olan *H. havvae* A. Guner bitkisinin *C. albicans* (ATCC 10231), *C. tropicalis* (ATCC 13808), *M. guilliermondii* (ATCC 6260), *C. neoformans* (ATCC 90112) ve *C. laurentii* (34142) suşlarına karşı antifungal etkisi araştırılmış; bitkinin yaprak ve kök ekstrelerinde ayrı ayrı antifungal aktivite tespit edilmiştir. Yaprak ve kök ekstrelerinin birlikte kullanılması durumunda ise antifungal etkinin arttığı belirtilmiştir.³⁷ *H. carinatum* Griseb türünün flukonazol ile birlikte sinerjik antifungal etkisinin araştırıldığı bir çalışmada bitkinin iki farklı lipofilik fraksiyonun flukonazolun MİK (minimum inhibitör konsantrasyon) değerini azalttığı saptanmıştır. Bu durum, flukonazole dirençli enfeksiyonlarda bitkinin flukonazole kombine halde kullanılmasıyla olumlu sonuçlar alınabileceğini göstermektedir.³⁸

H. perforatum bitkisinin bileşiminde bulunan hiperisin ve psödohiperisinin antiviral etkili bileşikler olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.³⁹ Antiviral aktiviteden sorumlu başlıca bileşik olan hiperisin, yapılan *in vitro* çalışmalarla birçok virüs suşuna karşı etkili bulunmuştur. Hiperisinin antiviral etkisi ışığa bağımlı reaksiyonlar sonucu gerçekleşmektedir ve bu nedenle ışık faktörü etkinlik açısından önemli rol oynamaktadır.

Nörodejeneratif Hastalıklar Üzerine Etki

En yaygın olarak rastlanan ve en çok bilinen nörodejeneratif hastalıklar; Alzheimer, Parkinson, Huntington sendromu, amiyotrofik lateral skleroz (ALS) olarak sayılabilir. Bunun dışında da birçok nörodejeneratif hastalık mevcuttur.

Hypericum türlerinin nörodejeneratif hastalıklarda kullanımını araştıran birçok çalışma vardır. Nörodejeneratif hastalıklar çok ciddi sonuçları olan ve tedavisi olmayan hastalıklar olduğu için elde edilen olumlu sonuçlar tüm dünyada ilgiyle takip edilmektedir. Hiperforince zengin standardize *H. perforatum* ekstresinin Parkinson hastalığı üzerindeki etkilerinin değerlendirdiği bir çalışmada sıçanlarda nörotoksosite meydana getirilmiş, bu sıçanlara %6 hiperforin içeren ekstre günde 4 mg/kg intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Buna göre, ekstre uygulanan grupta sinir harabiyetinde azalma olduğu tespit edilmiştir.⁴⁰ Tetrahidrohiperforinin hücre içinde Ca^{+2} konsantrasyonunu arttırarak daha güçlü sinaptik cevaplar sağlanmasına neden olduğunu, bunun da amiloid- β oligomerlerden kaynaklanan dejenerasyonu önlediği belirtilmiştir.^{41,42} *H. scabrum* türünden izole edilen polisiklik açılfloroglusinol türevi bileşiklerin glutamat indüklü toksite meydana getirilen beyin SK-N-SH hücrelerinde belirgin nöroprotektif etkilerinin olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur.⁴³ *H. uralum* türünden izole edilen hiperuralon C ve D bileşiklerinin Ellman metoduyla asetilkolinesteraz inhibitör aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada bileşiklerin orta derecede inhibitör etkisinin olduğu gösterilmiştir.⁴⁴

Sitotoksik Etki

Bazı *Hypericum* türlerinde doğal olarak bulunan hiperisin, oldukça güçlü fotosensibilizan bir maddedir. Bu özelliğinden dolayı son yıllarda kanser tedavisinde kullanılabilecek potansiyel bir molekül olduğu düşünülmekte ve bu amaçla *in vivo* ve *in vitro* pek çok çalışmaya konu olmaktadır. Yapılan çalışmalar hiperisinin kanser hücrelerinde fototoksosite oluşturduğunu ve olumlu sonuçlar verdiğini göstermektedir. Hiperisin; uyarılmış triplet haldeki yüksek kuantum verimi nedeniyle sahip olduğu yüksek fotooksidasyon kabiliyeti, singlet oksijen molekülü ve süperoksit anyon gibi serbest radikaller üretebilmesi, tümör dokusunda birikmesi ve ışıkla aktive olamadığı karanlık ortamda sıfır veya çok düşük toksiteye neden olması ile PDT (fotodinamik terapi)'de kullanılabilecek bir fotosensibilizan ajan olmaya çok uygun bir moleküldür. Lipofilik bir molekül olması nedeniyle mitokondri, lipozom,

endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı gibi organelerin membranında birikmektedir.⁴⁵

H. perforatum türünün sitotoksik aktivitesi incelendiği, farklı konsantrasyonlardaki ekstrerele intestinal kanser hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada 100 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyondaki ekstrede sitotoksik etki saptandığı belirtilmiştir.⁴⁶ *H. roeperianum* türünden izole edilen on yeni bileşiğin antikanser etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, yeni keşfedilen açılfloroflusinol türevi bileşiklerin sitotoksik aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir.⁴⁷ *H. attenuatum* türünden izole edilen iki yeni açılfloroglusinol türevi olan attenuatumion G ve attenuatumion H bileşiklerinin sitotoksik aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, attenuatumion H bileşiğinin sitotoksik etkisinin olduğu bildirilmiştir.⁴⁸

Analjezik ve Antinosiseptif Etki

H. perforatum bitkisinin siyatik ağrılarının giderilmesinde kullanılabileceği ilk kez Dioscorides tarafından rapor edilmiştir.⁴⁹ Antik çağlardan beri geleneksel olarak miyalji, siyatik, doku ve sinir harabiyeti durumlarında *H. perforatum* bitkisinden hazırlanan formülasyonların kullanıldığı bilinmektedir.^{50,51} Bitkinin analjezik ve antinosiseptif etkinliğinin ve etki mekanizmasının belirlenmesi ile ilgili yapılan birçok çalışma mevcuttur. Son yıllarda *H. perforatum* bitkisinin antinosiseptif etkisinden sorumlu bileşikleri belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bitkinin başlıca hiperforin gibi floroglusinol bileşikleri içeren kloroform fraksiyonu, hiperisin içeren metanol fraksiyonu ve flavonoit bileşiklerince zengin bir başka fraksiyonunun farelerde antinosiseptif etki gösterdiği tespit edilmiştir.^{52,53} Başka bir çalışmada pediatrik yanık yaralarına *H. perforatum* yağı uygulanmasıyla hastalarda ağrı şikâyetinin azaldığı saptanmıştır.⁵⁴

2010 yılında yapılan randomize, çift kör klinik deneylerde sezaryen operasyonu geçiren 144 kadın hastaya *H. perforatum* içeren krem uygulandığında ağrı seviyelerinde belirgin miktarda azalma olduğu rapor edilmiştir.⁵⁵ Son dönemlerde yapılan bazı klinik çalışmalar *H. perforatum* bitkisinin nöropatik ağrı durumunda kullanılabileceğine dair sonuçlar vermektedir. Kronik konstriksiyon hasarı oluştu-

rulan farelerde standardize *H. perforatum* kuru ekstresinin antihiperalejik etkisinin olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda kemoterapötik bir ajan olan oksaliplatin, antiretroviral bir ilaç olan zalsitabin gibi nörotoksikasyon yapan ilaçlardan kaynaklı nöropatik ağrılarının azaltılmasında da başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalar oral yoldan düşük dozda (sıçanlarda günde 30-60 mg/kg; farelerde günde 5 mg/kg) uygulanan *H. perforatum* ekstresinin uzun etkili bir analjezi sağladığını da göstermektedir. Uygulamadan yaklaşık 180 dakika sonra dahi analjezik etki tespit edilmiştir.^{53,56}

SONUÇ

Hypericum türleri yüzlerce yıldır halk arasında çeşitli farmakolojik etkileri nedeniyle kullanılan, bazı toplumlarda kutsal kabul edilen son derece önemli bitkilerdir. Günümüzde tüm dünyada en çok dahilen antidepressan, haricen ise yara iyi edici olarak kullanımını üzerine çeşitli preparatlar mevcuttur. Başlıca bu iki etkisi nedeniyle ürünlerin bileşimine giren *Hypericum* türleri, özellikle *H. perforatum*, zengin kimyasal içeriğinden dolayı oldukça önemli diğer bazı farmakolojik etkilere de sahiptir. Bu çalışmada *Hypericum* türlerinin bu etkileriyle ilgili güncel çalışmalara değinilmiştir. Aynı zamanda *H. perforatum* türünün yan etki profili açısından güvenli bir bitki olması da tedavide kullanımını açısından avantaj sağlamaktadır. Diğer yandan *H. perforatum* bitkisinin içeriğindeki kimyasal bileşiklerin bazı ilaç etken maddeleriyle etkileşim potansiyeli bulunduğundan muhakkak eczacı veya hekim gözetiminde kullanılması gerekmektedir. Hastanın doğru ürüne ulaşması ve bu ürünü doğru şekilde kullanması konusunda da özellikle eczacılara büyük görev düşmektedir. Yeni keşiflerle birlikte, hekim-eczacı işbirliği doğrultusunda, *Hypericum* türlerinin kullanımının gelecekte daha da artacağına dair kuşku bulunmamaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- E.E, E.E.Ö., A.M.; Veri Toplama- E.E, E.E.Ö., A.M.; Veri Analizi/Yorumlama- E.E, E.E.Ö., A.M.; Yazı Taslağı- E.E, E.E.Ö., A.M.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- E.E.Ö., A.M.; Son Onay ve Sorum-

luluk- E.E, E.E.Ö., A.M.; Malzeme ve Teknik Destek- E.E.; Süpervizyon- E.E.Ö., A.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- E.E, E.E.Ö., A.M.; Data Acquisition- E.E, E.E.Ö., A.M.; Data Analysis/Interpretation- E.E, E.E.Ö., A.M.; Drafting Manuscript- E.E, E.E.Ö., A.M.; Critical Revision of Manuscript- E.E.Ö., A.M.; Final Approval and Accountability- E.E, E.E.Ö., A.M.; Technical or Material Support-E.E.; Supervision- E.E.Ö., A.M.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Wills R.B.H., Bone K., Morgan M. (2000): Herbal products: active constituents, models of action and quality control, *Nutritional Research Reviews*, 13: 47-77.
2. Istikoglou C.L., Mavreas V., Geroulanos G. (2010): History and therapeutic properties of *Hypericum perforatum* from antiquity until today, *Psychiatrike*, 21(4): 8-332.
3. Nahrstedt A., Butterweck V. (1997): Biologically active and other chemical constituents of the herb *Hypericum perforatum* L., *Pharmacopsychiatry*, 30: 129-134.
4. Başköse İ., Savran A., (2018): A new species from southern Anatolia (Dedegöl Mountain Series — Çürük Mountain) in Turkey: *Hypericum bilgehambiligilii* (Hypericaceae). *Phytotaxa*, 374(2): 110-118.
5. Galeotti N. (2017): *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions, *Journal of ethnopharmacology*, 200: 136-146.
6. Saddiqe Z., Naeem I., Maimoona A. (2010): A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L., *Journal of Ethnopharmacology*, 131: 511-521.
7. Linde K. (2009): St. John's wort—an overview, *Complementary Medicine Research*, 16(3): 146-155.

8. World Health Organization (WHO) (2002): WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. vol. 2. World Health Organization, Geneva.
9. Gaedcke F. (2003): Beispiel Johanniskraut. Herstellungs und Qualitätsaspekte pflanzlicher Extrakte, *Pharm Unserer Zeit*, 32: 192-201.
10. Linde K. (2008): Johanniskraut bei Depression – eine Übersicht der randomisierten Studien bezogen auf einzelne Extrakte. Kommission Qualität und Transparenz von Phytopharmaka des Komitees Forschung, *Naturmedizin*.
11. Hostettmann K., Wolfender J.L. (2005): St. John's Wort and its Active Principles in Depression and Anxiety, *Phytochemistry*, 5-20.
12. Sarris J. (2018): Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10- year updated review, *Phytotherapy Research*, 32: 1147-1162.
13. Linde K., Berner M.M., Kriston L. (2008): St John's wort for major depression, *Cochrane Database Syst Rev*. CD000448.
14. Xiang Q., Venkatanarayanan N., C.Y.X. Ho. (2017): Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis, *Journal of Affective Disorders*, 210: 211-221.
15. Zhou Z., Li Z., Wang X., Luo J., Kong L. (2016): Polycyclic Polyprenylated Derivatives from *Hypericum uralum*: Neuroprotective Effects and Antidepressant-like Activity of Uralodin A, *Nat. Prod.*, 79: 1231-1240.
16. Ramalhete N., Machado A., Serrano R., Gomes E.T., Mota-Filipe H., Silva O. (2016): Comparative study on the *in vivo* antidepressant activities of the Portuguese *Hypericum foliosum*, *Hypericum androsaemum* and *Hypericum perforatum* medicinal plants, *Industrial Crops and Products*, 82: 29-36.
17. Süntar I.P., Akkol E.K., Yılmaz D., Baykal T., Kırmızıbekmez H., Alper M., Yeşilada E. (2010): Investigations on the *in vivo* wound healing potential of *Hypericum perforatum* L., *J. Ethnopharmacol.*, 127 (2): 468-477.
18. Öztürk N., Korkmaz S., Öztürk Y. (2007): Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on chicken embryonic fibroblasts, *J. Ethnopharmacol.*, 111: 33-39.
19. Prisacaru A.I., Andritoiu C., Andriescu C. (2013): Evaluation of the wound-healing effect of a novel *Hypericum perforatum* ointment in skin injury, *J Morphol Embryol.*, 54: 1053.
20. Sayar H., Gergerlioglu N., Seringec N., Ozturk P., Bulbuloglu E., Karabay G. (2014): Comparison of efficacy of topical phenytoin with hypericin in second-degree burn wound healing: an experimental study in rats, *Med. Sci. Monit. Basic Res.*, 20: 36.
21. Kıyan S., Uyanıkgil Y., Altuncı Y.A., Çavuşoğlu T., Uyanıkgil E.O.C., Karabay F. (2015): Investigation of acute effects of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort-Kantaron) treatment in experimental thermal burns and comparison with silver sulfadiazine treatment, *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.*, 21: 323-336.
22. Mainetti S., Carnevalli F. (2013): An experience with paediatric burnwounds treated with a plant-derived wound therapeutic, *J. Wound Care*, 22: 681-689.
23. Wölfl U., Seelinger G., Schempp C. M. (2014): Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum*), *Planta medica*, 80(02/03): 109-120.
24. Dikmen M., Öztürk Y., Sagratini G. (2011): Evaluation of the wound healing potentials of two subspecies of *Hypericum perforatum* on cultured NIH3T3 fibroblasts, *Phytother. Res.*, 25: 208-214.
25. Hostanska K., Rostock M., Melzer J., Baumgartner S., Saller R. (2012): A homeopathic remedy from arnica, marigold, St. John's Wort and comfrey accelerates *in vitro* wound scratch closure of NIH3T3 fibroblasts, *Complement Altern Med.*, 12: 100-109.
26. Elisabetta G., Chiara C., Gaetano S., Maria R., Maria L. (2017): Evaluation of wound healing activity of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) in horses, *Comp. Clin. Pathol.*, 26(3): 611-615.
27. Hohmann M.S., Cardoso R.D., Fattori V., Arakawa N.S., Tomaz J.C., Lopes N.P., Verri Jr W.A. (2015): *Hypericum perforatum* Reduces Paracetamol Induced Hepatotoxicity and Lethality in Mice by Modulating Inflammation and Oxidative Stress, *Phytotherapy Research*, 29(7): 1097-1101.
28. Mansour S., Djebli N., Ozkan E.E., Mat A. (2014): *In vivo* antiinflammatory activity and chemical composition of *Hypericum scabroides*, *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 7: 514-520.

29. Crockett S., Wenzling E.M., Kunert O., Bauer R. (2008): Anti-inflammatory phloroglucinol derivatives from *Hypericum empetrifolium*, *Phytochemistry Letters*, 1(1): 37-43.
30. Raziq N., Saeed M., Shahid M., Muhammad N., Khan H., Gul F. (2015): Pharmacological basis for the use of *Hypericum oblongifolium* as a medicinal plant in the management of pain, inflammation and pyrexia, *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1): 41.
31. Mir M.Y., Kamili A.N., Hassan Q.P., Rafi S., Parray J.A., Jan S. (2016): *In vitro* Regeneration and Free Radical Scavenging Assay of *Hypericum perforatum* L., *National Academy Science Letters*, 1-7.
32. Gitea D., Vicas S., Gitea M.A., Nemeth S., Tit D. M., Pasca B., Iovan C. (2018): HPLC Screening of Bioactives Compounds and Antioxidant Capacity of Different *Hypericum* Species, *Revista de Chimie*, 69(2): 305-309.
33. Napoli E., Siracusa L., Ruberto G., Carrubba A., Lazzara S., Speciale A., Cimino F., Saija A., Cristani M. (2018): Phytochemical profiles, phototoxic and antioxidant properties of eleven *Hypericum* species, A comparative study, *Phytochemistry*, 15: 162-173.
34. Özkan E.E., Özden T.Y., Özsoy N., Mat A. (2018): Evaluation of chemical composition, antioxidant and anti-acetylcholinesterase activities of *Hypericum neurocalycinum* and *Hypericum malatyanum*, *South African Journal of Botany*, 114: 104-110.
35. Avcı H., Gergeroğlu H. (2018): Synergistic effects of plant extracts and polymers on structural and antibacterial properties for wound healing, *Polymer Bulletin*, 1-23.
36. Li Y.P., Hu K., Yang X. W., Xu G. (2018): Antibacterial Dimeric Acylphloroglucinols from *Hypericum japonicum*, *Journal of natural products*, 81(4): 1098-1102.
37. Dülger G., Dülger B. (2014): Antifungal activity of *Hypericum havvae* against some medical *Candida* yeast and *Cryptococcus* species, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(3): 405-408.
38. Meirelles G.C., Pippi B., Hatwig C., Barros F., de Oliveira L.F., Poser G.L.V., Fuentesfria A.M. (2017): Synergistic antifungal activity of the lipophilic fraction of *Hypericum carinatum* and fluconazole, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 27(1): 118-123.
39. Kubin A., Wierrani F., Burner U., Alth G., Grunberger W. (2005): Hypericin-the facts about a controversial agent, *Current pharmaceutical design*, 11(2): 233-253.
40. Gómez del Rio M.A., Sánchez-Reus M.I., Iglesias I., Pozo M.A., García-Arencibia M., Fernández-Ruiz J., García-García L., Delgado M., Benedí J. (2013): Neuroprotective Properties of Standardized Extracts of *Hypericum perforatum* on Rotenone Model of Parkinson's Disease, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 12(5): 665-679.
41. Ittner L.M., Götz J. (2011): Amyloid- β and tau — a toxic *pas de deux* in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 12: 67-72.
42. Nussbaum J.M., Seward M.E., Bloom G.S. (2013): Alzheimer disease, *Prion*, 7(1): 14-19.
43. Gao W., Hou W. Z., Zhao J., Xu F., Li L., Xu F., Sun H., Xing J.-G., Peng Y., Wang X.L., Ji T.F., Gu Z.Y. (2016): Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinol Congeners from *Hypericum scabrum*, *J. Nat. Prod.*, 79 (6): 1538-1547.
44. Zhang J.J., Yang X. W., Liu X., Ma J.Z., Liao Y., Xu G. (2015): 1,9-seco-Bicyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols from *Hypericum uralum*, *J. Nat. Prod.*, 78(12): 3075-3079.
45. Kuchárová B. (2015): Potentiation of hypericin-mediated photodynamic therapy cytotoxicity by MK-886: focus on ABC transporters, GDF-15 and redox status, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 12(3): 490-503.
46. Sarrou E., Giassafaki L.P., Masuero D., Perenzoni D., Vizirianakis I.S., Irakli M., Martens S. (2018): Metabolomics assisted fingerprint of *Hypericum perforatum* chemotypes and assessment of their cytotoxic activity, *Food and Chemical Toxicology*, 114: 325-333.
47. Fobofou S.A.T., Franke K., Sanna G., Porzel A., Bullita E., La Colla P., Wessjohann L.A. (2015): Isolation and anticancer, anthelmintic, and antiviral (HIV) activity of acylphloroglucinols, and regioselective synthesis of empetrifranzinans from *Hypericum roeperianum*, *Bioorg. Med. Chem.*, 23: 6327-6334.
48. Zhou Z.B., Zhang Y.M., Pan K., Luo J.G., Kong L.Y. (2014): Cytotoxic polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from *Hypericum attenuatum*, *Fitoterapia*, 95: 1-7.

49. Gunther R.T. (1968): The Greek Herbal of Dioscorides, Hafner Publishing Company.
50. Bombardelli E., Marozzoni P. (1995): *Hypericum perforatum*, *Fitoterapia*, 66(1): 43-68.
51. Barnes J., Anderson L.A., Phillipson J.D. (2001): St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties, *J. Pharm Pharmacol.*, 53(5): 583-600.
52. Galeotti N., Vivoli E., Bilia A.R., Souto E.B., Calpena A.C., Garcia M.L. (2010a): St. John's Wort reduces neuropathic pain through a hypericin-mediated inhibition of the protein kinase C gamma and epsilon activity, *Biochem Pharmacol.*, 79: 1327-1336.
53. Galeotti N., Vivoli E., Bilia A.R., Bergonzi M.C., Bartolini A., Ghelardini C.A. (2010b): prolonged protein kinase C-mediated, opioid-related antinociceptive effect of St John's Wort in mice, *J. Pain*, 11(2): 149-159.
54. Mainetti S., Carnevalli F. (2013): An experience with paediatric burnwounds treated with a plant-derived wound therapeutic, *J. Wound Care*, 22: 681-689.
55. Samadi S., Khadivzadeh T., Emami A., Moosavi N.S., Tafaghodi H., Behnam H.R. (2010): The effect of *Hypericum perforatum* on the wound healing and scar of cesarean, *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 16(1): 113-117.
56. Sanna M.D., Ghelardini C., Galeotti N. (2016): St. John's wort potentiates anti-nociceptive effects of morphine in mice models of neuropathic pain, *Pain Medicine*, 18(7): 1334-1343.



Büyük Verinin Sağlık Hizmetlerinde Kullanımında Epistemolojik ve Etik Sorunlar

Epistemological and Ethical Issues of Big Data Use in Healthcare

Abdullah Uçar¹ , İlhan İlkılıç² 

öz

Büyük Veri (*big data*) dendiğinde geleneksel bilişim sistemlerinin kapasitesinin çok üstünde olan verilerin depolama ve analiz edilerek bilgi üretme süreçlerinin tümünü anlamak mümkündür. “Büyük” ifadesi verinin hacim büyüklüğünden ziyade 5 temel özelliğın büyüklüğünü ifade eder: Hacim, Hız, Çeşitlilik, Doğruluk, Değer. Büyük veri analizleri ile mevcut bilgi ve verilerin ilişkileri tespit edilebilmekte, yeni değişkenler arasındaki bağ hızla tespit edilebilmekte ve böylece gelecekle ilgili sağlık alanında kuvvetli tahminler yapılabilmektedir. Bu bağlamda şimdiye kadar görülmemiş büyüklükteki verinin halk sağlığından klinik bilimlere kadar birçok sağlık hizmeti alanında yeni kullanım ve uygulama imkanları oluşmaktadır.

Yeni imkanların yanında tıbbi bilginin oluşmasında epistemolojik olarak önemli farklılıklar ortaya çıkmakta ve bunlar uygulamada bazı sorunları beraberinde getirmektedir. Ayrıca çok sayıda insanın oluşturduğu verilerin güvenli şekilde saklanması gerekmektedir. Burada ise tıbbın kadim etik ilkelerinden olan mahremiyet ve hekimin sır saklama mükellefiyeti ilkelerinin anlamı ve içeriği değişmektedir. Bu bağlamda makalemizde büyük verinin tarihi gelişimi, temel özellikleri ve önemli kavramları açıklanmıştır. Sağlık alanında mevcut ve muhtemel kullanım alanları tartışılarak bu alanlardaki bilgi üretimi ile ilgili epistemolojik sorunlar tespit edilerek eleştirel bir perspektiften ele alınmıştır. Yine bu meyanda ortaya çıkabilecek etik sorunlar ortaya konmuş ve analiz edilmiştir. Meta düzlemde ise bu uygulamaların insan anlayışımız, insan özgürlüğü ve sorumluluğu açısından ne anlama geldiği sorgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Büyük veri, sağlık hizmetleri, etik, epistemoloji, veri hakimiyeti

ABSTRACT

The concept of “Big Data” covers all processes of storing and analyzing information that is beyond the capacity of traditional information systems. “Big” describes the magnitude of five major characteristics of data and not volume alone: Volume, Velocity, Variety, Veracity, Value. With the help of big data analysis, it is possible to identify the relationships between existing medical information and data, to determine the link between new variables and to make strong predictions about the future healthcare. In this context, new usage and application opportunities arise in various healthcare services ranging from public health to clinical sciences.

In addition to new opportunities, big data analysis also presents new epistemological differences in the formation of medical knowledge, possibly engendering new controversies. Furthermore, the data generated by a large number of people need to be safely stored. The challenge of data security is set to alter the meaning and content of two well-established principles of medicine, “patient-privacy” and “physician-patient confidentiality”. In this context, we explain the historical development of big data, its basic features and important related concepts. The article further treats the current and potential uses of big data analysis in the field of health, and identifies and critically analyzes epistemological problems related to medical knowledge production. We also discuss the ethical problems that may arise. At the metalevel, we ask how the potential applications of big data analysis can impact our understanding of humanhood, human freedom and responsibility.

Keywords: Big data, healthcare, ethics, epistemology, data sovereignty

¹ Dr., İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Doktora Programı öğrencisi, İstanbul, Türkiye

² Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi, İstanbul, Türkiye

ORCID: A.U. 0000-0002-0220-3720;
İ.İ. 0000-0002-4250-8676

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Abdullah Uçar,
İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Halk Sağlığı Doktora Programı öğrencisi,
İstanbul, Türkiye
E-posta: abduhahucar@gmail.com

Başvuru/Submitted: 06.05.2019

Revizyon Talebi/Revision Requested: 16.05.2019

Son Revizyon/Last Revision Received: 16.05.2019

Kabul/Accepted: 27.06.2019

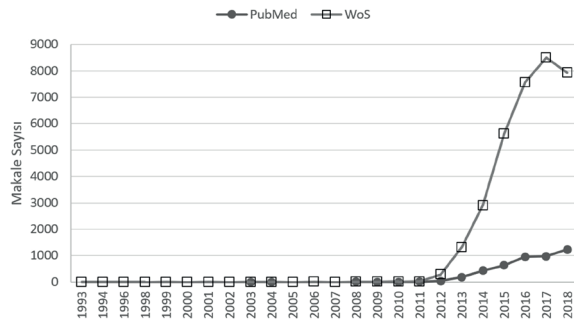
Atıf/Citation: Ucar A., İlkılıç I. (2019):

Epistemological and ethical issues of big data use in healthcare, *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 2(2): 80-92.

<https://doi.org/10.26650/JARHS2019-616389>

GİRİŞ

Büyük Veri (Big Data), bir kavram olarak ilk kez 1997'de bir makalede kullanılmıştır.¹ Kavramın bilimsel bir sunum başlığı olarak ilk kullanımı ise 1998'dir.² Teknik bir kavram olmaksızın kullanımına dair erişebildiğimiz en eski literatür kaydı ise 1993 tarihli bir makalede bulunmaktadır.³ Kavramın PubMed aramasındaki 5.034 ve Web of Science (WoS) veri tabanı aramasındaki 36.025 sonucun zamana dağılımı Şekil 1'de görülmektedir. (Şekil-1)



Şekil 1. PubMed ve Web of Science (WoS) veri tabanlarında 29.04.2019 tarihli, ("big data" OR bigdata) kodlu arama sonuçlarının zamana göre dağılımı

Bu bilgilere göre kavram olarak büyük verinin 2000'li yılların başında şekillendiği söylenebilir. Grafik üzerinde de görüldüğü gibi 2012 yılından sonra yayın sayısında ivmeli bir yükseliş söz konusudur. Şüphesiz bu değişime sebep olan en önemli etkenlerden birisi de 2012 yılındaki Davos Zirvesi'nde "veri"nin ekonomik bir değer olduğunun ifade edilmiş olmasıdır.⁴ Büyük veri, ilk başta verinin hacimsel büyüklüğünü ifade etmek için kullanılan bir kavramken, daha sonra verinin depolanmasından bilgiye dönüşmesine kadarki tüm süreçlerin büyüklüğünü ifade eden bir anlam kazanmıştır. Büyük veri kavramı yerine "büyük veri analizi" (Big Data Analytics) kavramı da sık kullanılmaktadır.

Büyük veri analizinin temelleri geleneksel istatistik yöntemlere dayanır. Kavram yeni bir istatistik yöntem sunmaktan ziyade, çok büyük ve çeşitli veri setlerini yüksek hızla analiz edebilen algoritmalar içermektedir. Veri setlerinin çeşitlerine ve veriden elde edilmek istenen bilginin türüne göre seçilen algoritma veri setine uygulanmakta, böylece veri-

nin içinde saklı olan desenler, değişkenler arasındaki korelasyonlar, geleceğe yönelik tahminler elde edilmektedir. Geleneksel istatistik uygulamalarında yaygın olarak ana yığından seçilen örneklem üzerinde belirli hata payı ile işlem yapılırken büyük veri analizi doğrudan ana yığınla çalışmayı ve gerçek zamanlı analizleri mümkün kılmaktadır.

Büyük veri analizinin özellikle veri toplayan, depolayan ve bu veriyi işleme ihtiyacı duyan Google, Amazon, Twitter, Facebook, LinkedIn gibi büyük şirketlerin çok büyük veri setleriyle baş edebilmek için geliştirdikleri sistemlerin içinde doğduğu söylenebilir. Verinin depolanması, işlenmesi gibi süreçlere dair teknolojik gelişmelerle artan devasa veri miktarı artık bir "dijital dünya" içinde yaşadığımızı göstermektedir. Üstelik bu dijital dünyanın boyutlarındaki büyüme, büyük bir hızla gerçekleşmektedir. Bir araştırma şirketine göre 2020'de dijital dünyanın boyutu, 2009 yılına göre 44 kat daha büyük olacaktır.⁵ Bu bilgiler büyük veri kavramının günümüzdeki ve yakın gelecekteki önemini göstermektedir.

Kavramsal Çerçeve

Tekili "datum", çoğulu "data" kavramı ile ifade edilen veri kavramına dünyanın yeni petrolü gözüyle bakılmaktadır.⁶ Bu yeni petrol, birçok faktör arasında insan zekasının tespit edemediği korelasyonları ve nedensellikleri tespit etme imkanı sunan ve geleceği tahmin etmeye kapı aralayan büyük veri analizinin temel girdisini oluşturmaktadır. Veri kavramının ilk kez ortaya çıkışı ise 1646 yılına kadar uzanır.⁷

Tarih boyunca insanlığın mal ve hizmet üretiminin miktarında çeşitli kırılma noktaları olduğunu görmekteyiz. Yeryüzünde insan varlığının başladığı günden bugüne kadar sayısız devrimsel gelişme söz konusu olmakla birlikte günümüzde teknolojiye başı çeken ülkeler kendi gelişmelerine bakan yönüyle bu devrimleri kategorize etmektedirler. Almanya'nın Endüstri 4.0'ı, Japonya'nın Toplum 5.0'ı, İngilizlerin Catapult programı buna örnek verilebilir. Endüstri 4.0 yaklaşımına göre sanayi devrimiyle insanlık buharlı makine gücüne geçiş yapmış ve üretim miktarı büyük bir artış göstermiştir. Elektrik

ve seri üretim bandının icadı ikinci, programlanabilir elektronik devrelerin ve bilgisayarların icadı ise üçüncü kırılma noktasıdır. Günümüzde veriyi önemli yapan, büyük veri analizini gündeme taşıyan sebep ise bu yazının yazılması sırasında yaşanmakta olan dördüncü büyük kırılmanın (endüstri 4.0) sunduğu perspektiftir.⁸ Endüstri 4.0 çağının içerdiği büyük veri analizi, makine öğrenmesi, doğal dil işleme, nesnelerin interneti, bulut bilişim, yapay zeka, artırılmış zeka gibi birçok yeni kavramla ifade edilen sistemler temelde “veri” kullanmakta ve karar süreçlerinin çok daha doğru yapılmasını sağlamaktadırlar. Büyük hacimli ve çok çeşitli şekillerdeki verinin hızlı ve doğru analizi, dünyadaki tüm karar alma süreçlerine yeni bir bakış açısı sunmuş ve endüstriyel değer üretiminde patlayıcı bir büyüme oluşturmuştur.

Verinin işlenmesiyle bilgiye dönüşümü karmaşık bir süreç içerisinde gerçekleşmektedir. Bu süreç, “veri hiyerarşisi” olarak tanımlanır ve bu kavram ilk kez 1982 yılında kullanılmıştır. “Veri (data) – Enformasyon (information) – Bilgi (knowledge)” şeklinde sıralanan bu süreçteki ilk basamağı verilerin düzenlenmesi ile enformasyon oluşturur. Enformasyonların mevcut tecrübelerle yorumlanması ile bilgi ortaya çıkar. Bilgisayar bilimleri bu sürecin en başına “sinyal” kavramını da ekler.⁹

Büyük Verinin Temel Özellikleri

Büyük veri, genel olarak geleneksel bilgisayar sistemlerinin kapasitesini aşan veridir. Büyüklükten kasıt, mevcut işlem kapasitesinin aşılmış olmasıdır. Örneğin 1 megabyte boyutundaki bir yazı dosyasını kolaylıkla açabilen bir bilgisayar, 100 megabyte boyutundaki yazı dosyasını açmakta zorlanmakta, daha yüksek boyutlarda ise hata vermektedir. Bu veri, bilgisayar için büyük veridir. Ancak 100 megabyte video kaydı bilgisayar için büyük veri değildir. Bir kanser hastası için uygun tedavi aranırken kişinin DNA dizilenmesi sırasında oluşan veriyi işlemek ve aranan mutasyonları hasta kötüleşmeden önce bulmak hızlı analiz yapmayı gerektirmektedir. Bu hız, geleneksel sistemler için çok uzun süreler almakta ve veri bilgiye -dolayısıyla değere- dönüşmemektedir.

Büyük veri dendiğinde ilk olarak verinin miktarındaki büyüklük akla gelmektedir. Ancak buradaki büyüklük daha da derin bir anlam içermektedir. Yapılan bir çalışma, Büyük Veri kavramı ile birlikte kullanılan en sık ve öne çıkan kavramları “hacim” (volume), “hız” (velocity), “çeşitlilik” (variety), “karmaşıklık” (complexity), “depolama” (storage), “enformasyon” (information), “işlem” (process), “veritabanı” (database), “karar” (decision making), “değer” (Value) şeklinde sıralamaktadır.¹⁰ Literatürde büyük verinin genellikle beş temel özelliği ifade edilmektedir. Bunlar hacim, hız, çeşitlilik, doğruluk ve değer özellikleridir.

Hacim (Volume)

Büyük veri hacim olarak çok büyük olup, lineer veya geometrik bir artışla değil, artık üstel (x^n) bir artışla yani patlayıcı şekilde büyümektedir.¹¹ Tüm SMS’ler, e-postalar, fotoğraflar, ses kayıtları, videolar, sağlık kayıtları, DNA dizileme çalışmaları, tıbbi görüntülemeler, çağrı merkezi aramaları, makine verileri sürekli depolanmaktadır. IBM’e göre 2013 yılında dünyadaki tüm verinin %90’ı son iki yılda üretilmiştir.¹² 2010 yılında ilk kez veri miktarı zeta-byte düzeyine erişmiş, 2016 yılında ise 16 zettabyte ulaşmıştır. Seagate firmasının 2015 yılında yayınladığı raporda dünya üzerindeki büyük veriden “küresel datasfer” olarak bahsedilmektedir.¹³ Sadece Facebook üzerinde aylık aktif kullanıcı sayısı 2 milyar 230 milyondur ve kullanıcılar bir günde 350 milyon fotoğraf yüklemektedir.^{14,15}

Bu büyüklükler, içinde yaşadığımız dijital dünyanın da hızla genişlediğini göstermektedir. Bu kadar büyük verinin depolanması, şu ana kadar kullanılan geleneksel yöntemleri aşmaktadır. Verilerin depolanması için veri tabanları ve veri ambarları kullanılmaktadır. Veri tabanları genellikle yapılandırılmış verilerin satır ve sütun şeklinde düzenlendiği ve bir yazılımla kullanıcıya sunulduğu araçlardır. Veri ambarları ise çok farklı yapıdaki verilerin depolandığı ve anlık olarak işlenebildiği araçlardır. Verilerin yazılımlar tarafından tanınmasını sağlayan ve verinin kimliği olarak adlandırılan veriler ise metaveri kavramı ile ifade edilmektedir. Örneğin bir hastanın baş X-ray grafisinde hangi tarafın

sağ veya sol olduğu bir metaveridir. Buna dayanarak klinisyen filmi yorumlayacaktır. Metaveriler de veri miktarındaki artışın önemli bir bileşenidir.

Büyük miktardaki verinin üretilmesinde öne çıkan bir kavram da nesnelerin interneti (IoT) kavramıdır. Bu kavram, birbirine bağlanabilen elektronik cihazların ve cihazlar arası bağlantıların sayısını, oluşturdukları ağı yapısını, ağlar arası kurgulanan ekosistemlerin ürettiği verileri ifade etmek için kullanılmaktadır. Bir araştırma şirketinin raporuna göre dünya üzerinde 2012 yılında 8,7 milyar bağlanabilir cihaz varken, bu rakamın 2020 yılında 40 milyar cihaz olması beklenmektedir.¹⁶ Giyilebilir dijital aksesuarlar, akıllı ev aletleri, arabaların dijital aksamaları ve geliştirilmekte olan insansız arabalar ve daha bir çok akıllı sistem sürekli veri üretmekte, bu veriler işlenmeyi ve bilgiye dönüşmeyi, böylece değer üretilmesini gerektirmektedir.¹⁷

Hız (*Velocity*)

Büyük veriyi kayıt altına alıp depolamak tek başına bir anlam oluşturmamaktadır. Verinin üretildiği hızda işlenmesi ve bilgiye dönüşmesi gerekmektedir. Bir kalp hastasının tüm sağlık kayıtlarının analizi yapılarak kalp krizi geçirme riskinin hesaplanması, kalp krizi geçirmeden yapıldığında anlamlıdır. Diğer taraftan bir gebeliğin erken doğum riskini tahmin etmek, tüm kayıtların belirli bir hızda işlem görmesini zorunlu kılar. Üstelik tüm bu hesaplamaların ve analizlerin milyarlarca insan için kısa bir süre içinde yapılması büyük bir hız ve işlem kapasitesi gerektirir. Böylece devasa verilerin hızlı bir şekilde işlenmesi de büyük verinin önemli özelliklerinden biridir.

Hız sorununa çözüm olarak önemli teknolojiler gelişmeler yaşanmıştır. Eskiden büyük miktarda verinin hızlı işlenebilmesi geleneksel işlemcilerle mümkün olmadığından her kapasite aşımında veri sahipleri daha gelişmiş işlemcilerle kendilerini yenilemek durumunda kalmışlardır. Ancak her işlemci yenilenmesi tüm sistem mimarisinin de değişmesini zorunlu kılmakta ve bu sürdürülemez bir ortam oluşturmaktadır. Bir işlemci yetmediğinde süper işlemci almak, o da yetmeyince daha süper işlemci almak gelecek vadetmeyen bir yaklaşımdır. Bunun

yerine, artan ihtiyaca göre modüller olarak tasarlanmış, işlemcilerin birbirine eklenmesiyle devasa işlem kapasitesine sahip sistemler geliştirilmiştir. MapReduce ve Hadoop isimli bu öncü sistemler, büyük veri analizlerinde bir kırılma noktasıdır. Bu sistemler sayesinde veri küçük parçalara ayrılabilir ve eş zamanlı çalışan birçok işlemcinin veriyi işlemesi mümkün hale gelmiştir.¹⁸

Çeşitlilik (*Variety*)

Verinin depolanması ve hızlı işlenmesi sorununa ek olarak büyük verinin heterojen yapıda olması bir başka sorundur. Zettabyte düzeyinde ve büyük bir hızla üretilen veriler yazılı olabilmekte veya göze ve kulağa hitab edebilmektedir. Örneğin tıp alanında bir hastanın anamnezinde elle tutulan notlardan bir yenidoğanın APGAR skoruna, boy ölçümlerinden konsültasyon raporlarına kadar geniş bir çeşitlilikte dağılmış verinin bütüncül bir sistem içinde yorumlanması bir sorun teşkil etmektedir. Geleneksel sistemlerde yapılandırılmış, yani satır ve sütunlara ayrılmış verilerde işlem yapılması zor değildir ancak yapılandırılmamış, yani düz metinler, e-postalar, konsültasyon notları gibi satır ve sütunlara ayrılmamış verilerde işlem yapmak çok daha zordur. Mevcut verilerin %13'ünün yapılandırılmış, %87'sinin ise yapılandırılmamış ve geleneksel metodlarla işlenmeyen veri olduğu da düşünüldüğünde bilgiye dönüştürülmede kullanılmayan / israf olan veri miktarının ne kadar büyük olduğunu tahmin etmek mümkündür. Sağlık sektöründe ise tüm verilerin %50'sinin yapılandırılmış olduğu ifade edilmektedir.¹⁹ Veri çeşitliliğinin fazla sayıda olması da büyük verinin temel özelliklerindedir.

Doğruluk (*Veracity*)

Geleneksel ve küçük veritabanlarında kullanım amaçlarına uygun olarak veriler şekillendirilmiş olduğundan hassas bilgiler yüksek doğrulukla elde edilebilmektedir. Ancak büyük verileri içeren veri ambarlarında veri belirli bir amaç doğrultusunda depolanmadığı için yapılan analizler hata payları içermektedir. Bu hata paylarını en aza indirmek için *veri madenciliği* başlığı altında birçok algoritma geliştirilmiştir. Büyük veri analizinde belirli hata

payları ile tahminler yapılmakta ve veri içindeki desenler tespit edilebilmektedir. Örneğin Visa firması, büyük veri imkanlarını kullanarak yaklaşık 73 milyar işlemi içeren 2 yıllık kayıtları için gereken işlem süresini yaklaşık bir aydan 13 dakikaya indirmiş ve doğru bir şekilde gerçekleştirmiştir.²⁰ Bu bağlamda verinin doğruluğunu artırmak için ön veri analizleri ve hazırlığı gerekmektedir.

Değer (Value)

Diğer 4 özelliğin bir bileşkesi olarak ortaya çıkan kavram değer kavramıdır. Her yönüyle büyük olan veriden elde edilecek değer de büyük olması beklenir. Veriden değere giden bu süreçte değer ortaya çıkmasını olumlu ve olumsuz etkileyen birçok bileşen bulunmaktadır. Bu bileşenler bu başlık altında tartışılmakta ve incelenmektedir.

Büyük Verinin Sağlık Hizmetlerinde Kullanım Alanları

Büyük veri sağlık sektöründe birçok uygulama alanı bulmaktadır. Özellikle büyük veri sahibi şirketlerin sağlıkla yakından ilgilenmeleri, sağlığın çok fazla ve karmaşık belirleyicilerden oluşması, dolayısıyla büyük veri analizinin en çok değer üretebileceği alanlardan biri olmasıyla yakından ilişkilidir. Tıptaki “hastalık yoktur, hasta vardır” şeklindeki klasik yaklaşım, her ne kadar hastanın tedavisi sırasında göz önünde bulundurulması gereken önemli bir ilke olarak ifade edilse de mevcut tıp uygulamalarında bu ilkenin sistematik olarak ihmal edildiğini ve uygulanmasında zorluklar olduğunu görüyoruz. Tek bir kanser hastasına özel olarak tedavi protokolü belirlenmesi, tıbbi literatürün, son tedavi rehberlerinin, hastanın tüm sağlık kayıtlarının, hastanın bireysel yaşam tarzının ve koşullarının eş zamanlı analiz edilmesini gerekli kılmaktadır. Literatürde günde 122 adet onkolojiyle ilgili bilimsel makalenin girildiği günümüzde ise bu yaklaşımın uygulanması devasa bir analiz yükü doğurmakta, hastanın uygun tedavi seçeneğiyle eşleştirilmesini, dolayısıyla tamamen hastaya özel tedavi uygulanmasını neredeyse imkânsız hale getirmektedir. Bu sebeple pratikteki uygulamada hasta, yapılan tetkikler ve hekim tecrübesi ile belirli sayıdaki tedavi protokolünden birine

göre gruplanmakta ve o protokol uygulanmaktadır. Ayrıca tıbbi uygulamadaki aşırı branşlaşma da hastanın bütüncül olarak ele alınmasını zorlaştırmaktadır.

Büyük veri analizinin gerçek zamanlı olarak yapılabilmesine imkân sağlayan teknolojik gelişmeler “yapay zekâ” (*artificial intelligence*) kavramını yeniden gündeme taşımıştır. Yeni bir kavram olmayan yapay zekânın günümüze kadar gündemde olmasının iki büyük sebebi, eskiden büyük verinin olmayışı ve bu veriyi işleyecek teknolojik donanımın mevcut olmayışıdır. Büyük veri analiziyle geliştirilen algoritmalar, depolama kapasitesindeki artış, işlemcilerdeki kapasite artışı, modüler işlem birimlerinin oluşturulması gibi yenilikler büyük veri analizlerinin gerçek zamanlı yapılmasını mümkün kılmıştır. Teknik donanımın yeterliliği, kurumsal zekâ / iş zekâsı (*business intelligence*) uygulamalarının sağlık sektöründe de uygulanabilmesine imkân tanımıştır. Özellikle pazarlama sektöründe kullanılan segmentleme yaklaşımının hastalıklara ve hasta gruplarına, ilaç endikasyonlarına, tedavi protokollerine uygulanması ile günümüzde tek bir hastaya özel olarak kişiselleştirilmiş tedavi protokolleri mümkün hale gelmiştir. Hatta henüz kişi hasta olmadan önce tüm sağlık kayıtlarının ve literatürün birlikte ve gerçek zamanlı analizi, kişiye özel sağlık belirleyicilerinin tespit edilmesi hastalıkları tahmin edebilmeyi mümkün kılmıştır. Bu uygulamalardan birkaçı aşağıda örnek olarak verilmiştir.

IBM şirketinin geliştirdiği Watson, bir yapay zekâ uygulaması olarak sağlık sektöründe önemli gelişmelere kapı aralamaktadır. Watson’ın ilk ticari uygulaması ABD’de bir kanser merkezi ve sigorta şirketinin ortaklığı ile sağlık sektöründe gerçekleştirilmiştir. Hindistan’daki bir uygulamada Watson, kanser kurulunun kararları ile %90 uyum içinde doğru teşhis koymuş ve tedavi protokolü oluşturabilmiştir. Watson, kanser hastaları için literatürü okuyabilmekte, güncel rehberleri ve hastanın sağlık kayıtlarını da birlikte analiz edebilmekte, kansere özgü DNA dizileme verilerini de hesaba katmakta ve sadece o hastaya özgü tedavi protokolü oluşturabilmektedir. Tedaviden fayda görmeyen ve uygulanacak ek

bir protokol olmayan kanser hastalarının deneysel aşamadaki binlerce çalışmadan en uygunu ile eşleştirilmesini sağlamaktadır. Yeni ilaç modellerinin geliştirilmesi ve eski ilaçların endikasyon gruplarının yeniden organizasyonunu sağlamaktadır. Watson sadece hastalar ve hastalıklarla değil, sağlık kurumlarının optimizasyonu, maliyet analizlerinin makine tarafından yapılabilmesi, tüm sağlık kayıtlarının tek bir platformda bütüncül olarak analiz edilmesi hizmetlerini de sunmaktadır. Ayrıca Watson bilimsel çalışmalara da yeni bir perspektif kazandırmakta, bilimsel çalışmaların dijital bir zeminde projelendirilmesi ve süreç takiplerinin tüm araştırmacılar için kolaylıkla yapılabilmesini sağlamaktadır. Sunduğu bu yenilikler sebebiyle Watson ile ilgili dört farklı literatürde (PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect) 2018 Şubat ayında 74 makale mevcuttur ve bu sayı giderek artmaktadır.²¹

Büyük veri analizi koruyucu sağlık hizmetlerine de yeni bir perspektif sunmaktadır. Yapılan bir çalışmada gebelikte erken doğuma sebep olan belirleyiciler veri madenciliği algoritmaları ile tespit edilmiş ve erken doğumlu gebeliklerde risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri ile yüksek riskli gebelerin tespit edilmesi mümkün olmuştur.²²

Büyük şirketler, artık verilerinin bir kısmını da kamuya sunmaktadırlar. Örneğin, Google şirketinin sunduğu Google Trends uygulaması ile toplumun grip salgınları konusundaki aramaları izlenebilmekte, ülke içinde hangi bölgelerin “grip” kelimesini daha çok aradığı ve aramaların zamana göre dağılımı anlık olarak izlenebilmektedir.

Veri analizindeki teknik gelişmeler büyük kolaylıklar doğurmuştur. Ancak özellikle sağlık konusunda verilerin kısıtlı olması, yasal ve etik sebeplerle oluşturulan veri gizliliği protokolleri yeni sivil oluşumların doğmasına sebep olmuştur. Örneğin, Wellcome Trust adlı kuruluşun UK biobank uygulaması 500.000 gönüllü insanın kişisel verilerini bir havuzda toplamakta ve araştırmacıları bu veri havuzuna davet etmektedir. Benzer misyonla kurulmuş olan European Genome-phenome Archive (EGA), ADNI, SageBionetwork gibi girişimler de diğer veri toplayan ve sunan programlardır. Bu programlar

kişilerden aldıkları verilerin karşılığında ödemeyi onlara kişisel verilerinin analiz edilmiş şeklini sunmak şeklinde yapmaktadır. Başka bir iş kolu olarak kurulan şirketler, farklı şirketlerin veri tabanlarındaki kişisel verilerin ortak havuzlarda toplanması ve paydaş şirketlere analizlerin sunulması modellerini kurgulamaktadır.

Dünyada hibeler artık sadece para olarak sunulmamakta, veriler de hibe olarak araştırmacılara bağışlanabilmektedir. Twitter, 2014 yılında Twitter Veri Hibeleri adlı projesiyle verilerini akademik araştırmalara açabileceğini duyurdu ve 6 proje bu hibe desteğini almaya hak kazandı. Bunlardan 4 tanesinin sağlık temalı projeler olması dikkat çekicidir.²³

İş sağlığı alanında bir şirket, kurumsal firmalara 20 yaş üzerindeki çalışanlarının sağlık kayıtlarını analiz ederek sağlık profillerini sunmaktadır.²⁴ Böylece bir işveren, işçilerinden hangisinin daha önce kalp krizi geçirebileceğini, hangisinin mesleki hastalık sınırında olduğunu tahmin edebilmektedir. Bu çok değerli bilginin işçinin menfaatlerine mi yoksa işverenin menfaatlerine mi kullanılacağı ise büyük bir etik ikilem olarak karşımızda durmaktadır. İş sağlığı ve güvenliği alanında önemli bir kavram olan “sağlıklı işçi etkisi”, bir işverenin hasta olma ihtimali olan işçileri önceden tahmin edip onları işten çıkarması ve yeni işçiler alması sayesinde görünürde tüm işçilerinin sağlıklı olmasını da kapsamaktadır. Büyük veri analizleri ile geleceği tahmin etmenin sağlıklı işçi etkisine nasıl bir boyut kazandıracığı ise nitelikli bir tartışma konusudur.

Sağlık sektöründeki büyük veri analizleri ve yapay zeka uygulamaları, “Hassas Tıp (*Precision Medicine*)” kavramının da doğmasına yol açmıştır. Bu kavram, halk sağlığı uygulamalarında toplumsal düzlemde ele alınan “sağlığın sosyal belirleyicileri” modelinin bireysel düzlemde uygulanmasını içermektedir. Bir kişinin gen dizilimi, çevresel etmenlere ait verileri ve yaşam tarzı verilerinin birlikte analiz edilmesi ile kişiye özel koruyucu ve tedavi edici sağlık hizmetinin mümkün olduğu bir yaklaşımı ifade etmektedir. Özellikle tedaviye cevapsız hastalıkları önleme, risk gruplarını belirleme

ve hastalıklar ortaya çıkmadan müdahale etmeyi kapsamaktadır. Bu alanda ABD'de Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) bünyesinde önemli çalışmalar yürütülmektedir.²⁵

Büyük veri analizleri, sağlık alanında bir başka büyük soruna çözüm sunma potansiyeline sahiptir. Sağlık hizmetlerinde tıbbi müdahalelerde hata yapma (malpraktis), çıktıları açısından önemli bir yer teşkil etmektedir. ABD'de 2016 yılında yapılan bir çalışma tıbbi hatanın ABD'deki ölüm sebepleri arasında 3. sırada olduğunu ifade etmektedir.²⁶ Bu bilgi sağlık sektörü için sansasyon düzeyindedir. Tıbbi hatalar, sağlık kayıtlarının bütüncül bir yaklaşımla toplanması, analiz edilmesi ve olası ilaç yan etkilerinin ve alerjik reaksiyonların tüm hastalar için daha ortaya çıkmadan öngörülmesi ve müdahale edilmesi, hekimler ve branşlar arasındaki iletişim kopmalarına dijital ortamda çözüm sunulması büyük veri analizlerinin sunduğu yeniliklerdendir.

Epistemolojik Boyut

Bilim tarihinde verilerin toplanması, analiz edilmesi ve yorumlanarak bilgi haline getirilmesi yeni bir faaliyet değildir. Günümüzle karşılaştırılabilecek türden bu bağlamdaki faaliyetleri bilim tarihi içerisinde yeni çağa kadar götürmemiz mümkündür. Fakat bu alandaki çalışmalar günümüzde büyük veri kavramı çerçevesinde yukarıda kısaca açıklanan hacim, hız, çeşitlilik ve benzeri diğer parametreler göz önüne alındığında çok farklı bir boyuta erişmiştir. İşte gelinen bu nokta sadece bilginin oluşumu bağlamında epistemolojik açıdan değil, aynı zamanda etik açıdan da yeni soru ve sorunların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Bu verilerin farklı alanlarda değişik amaçlarla kullanılması ve saklanması mahremiyet ve mağduriyet bağlamında değişik ve etik boyutu olan sorunları ortaya çıkarmıştır.²⁷

Büyük Veri dünyasında sağlık alanını ilgilendiren bilginin ortaya çıkması her ne kadar bilinen geleneksel araştırmalarla benzerlik gösterse de makro ve mikro düzeyde ciddi farklılıklar barındırmaktadır. Sağlık alanında belli bir konuda araştırma yapılacağı zaman veri toplanacak alan araştırma sorusuyla belirlenir ve bir hipotezle netleştirilir. Eğer bu araştırma insanlarla gerçekleştirilecekse o araş-

tırmanın gerçekleşmesini sağlayacak bireyler sürece belli prosedürlerle müdahil olurlar. Yine bu araştırmalar çerçevesinde verilerin toplanacağı alanlar daha önce belirlenmiş hastaneler, okullar, muayenehaneler gibi tespit edilmiş mekanlardır.

Sağlık alanında büyük verinin dünyasında bilgi üretmek söz konusu olduğunda ise bilginin oluşumunda ne zaman, ne de mekan olarak herhangi bir kısıtlama mevcuttur. Yine verinin bilgiye dönüşümünde klasik araştırmalarda olduğu gibi birbirini izleyen sabit bir süreçten bahsetmek mümkün değildir. Gündelik hayatımızda belli ihtiyaçlar için kullanılan cep telefonu ve bu telefondaki özellikle sağlıkla ilgili uygulamalar, bilgisayarla internet kullanımını ve belli konularda bilgilerin aranması sürekli olarak ileride sağlık alanında kullanılabilecek ve farklı çıkarımlara götürecek veriler üretmektedir. Hatta dijital ortamın imkanlarıyla kullanılan kredi kartı da aynı şekilde kişinin harcamaları hakkında bilgi vermekte ve dolayısıyla direkt ya da dolaylı olarak o kişinin sağlığıyla ilgili veriler üretmektedir. Diğer taraftan özellikle son yıllarda ingilizcede 'wearables' denilen kişinin sağlığıyla ilgili bilgi veren taşınabilir küçük aletler giderek yaygın bir şekilde kullanılmakta ve bunlar da yine yoğun bir şekilde veri üretmektedir. Hatta şu anda hızla gelişmekte olan 'smart home' (akıllı ev) konseptiyle evin içinde bulunan elektronik aletler o kişi evde olmadan da veriler üretmekte ve bu verilerin sağlıkla ilişkisi kurulabilmektedir. Yine günlük sosyal medyadaki paylaşımlar da kişinin sağlığı hakkında farklı değerler içeren veriler oluşturmaktadır.²⁷

Dijital teknolojinin yaygın kullanılmasıyla yukarıda bahsedilen alanların dışında özellikle sağlık alanında da yeni uygulamalarla birlikte tamamen bireyin sağlığına yönelik veriler üretilmektedir. Bunlar arasında tıbbi test sonuçları ve bu sonuçların ilgili veritabanlarına girilmesi, elektronik hasta dosyalarına yapılan diğer kayıtlar, hastanede toplanan diğer veriler, bakanlık düzeyinde yürütülen istatistikler, yeni aletlerle hastanın yakından ya da uzaktan takip verileri gibi alanları saymak mümkündür.²⁸

İşte bahsedilen bu alanlarda verilerin toplanıp bilgiye dönüşmesi tıp alanındaki geleneksel bilgi-

nin üretilmesiyle karşılaştırıldığında ikisinin de tümevarım metoduyla çalıştığı söylenebilir. Fakat geleneksel araştırmalar daha çok kausalite yani nedensellik üzerinde yoğunlaşmakta ve direk olarak nedene yönelik bir takım çıkarımlar yapıp onları sağlık alanında kullanmaktadır. Büyük veri bilgi üretimi ise verilerin oluşması çerçevesinde ve bu verilerin belli algoritmalar ve analizlerle daha çok belli olaylar arasında korelasyonu yakalamaya odaklıdır. A ürününü sıklıkla satın alan ve tüketen veya X davranışında sıklıkla bulunan insanların B hastalığına daha çok yakalanmaları gibi. Konuya epistemolojik olarak yaklaşıldığında A maddesini tüketmek B hastalığına yol açar şeklinde nedensel bir açıklamaya gitmek mümkün değildir. Böylece tespitler açıklanan nedenlerden dolayı daha çok korelasyon seviyesinde kaldığından bu iki fenomen arasındaki ilişkinin nedensel açıdan da bir bağının olup olmadığını tespit etmek daha çok bunun üzerine yapılacak hedefli çalışmalarla belli olacaktır.²⁹ Bu bağlamda medyamızda 'A maddesini tüketenlerin B hastalığına yakalandığını yada B hastalığından korunduğunu araştırmacılar buldu' ya da 'A maddesini tüketmenin B hastalığından korunmayı sağladığı bulundu' türünden haberlerin epistemolojik olarak ne kadar yanlış olduğu da ortadadır.

Diğer taraftan büyük veri alanındaki verilerin muazzam bir şekilde büyük olması, bir taraftan daha kesin bilgiye ulaşma ümidini beslerken, diğer taraftan da burada kullanılan algoritmalar ve teoriler bilginin şeklinin ve içeriğinin belirlenmesinde daha önemli rol oynamaktadır. Devasa verilerle yapılan analizlerin hastalığın etyolojisi hakkında daha kesin bilgiye, geliştirilecek tedavilerde daha bireysel konseptlerin gelişmesine ve hastalığın prognozunun daha kesin olmasına yol açması beklenmektedir. Analizin doğru ve bu yolla oluşturulan bilginin gerçek olması aynı zamanda bilgiyi oluşturacak olan verilerin de doğru ve gerçek olmasını gerekli kılmaktadır. Gerçek bilgiye erişim konusunda veriler ne kadar geniş bir ağ aracılığıyla toplanırsa toplanırsa bilgiye dönüşümün kalitesini belirleyen analiz, verinin gerçek veri olduğu varsayımına dayanmaktadır. Mesela insanın kullanımı için tasarlanan bir

küçük alet eğer ev hayvanına takılırsa sağlıklı veri üretilmeyecektir. Bu da analizde kullanılan verinin her zaman 'temiz veri' olmadığı anlamına gelmektedir. Onun için büyük veri özelliklerinden biri olan "verinin doğruluğu" bu bağlamda büyük bir sorun olarak karşımızda durmaktadır. Özellikle yapılandırılmamış verilerin analizinde mevcut algoritmalar belirli hata düzeylerinde işlem yapabilmektedir. Şu anda ve ileriki zamanlarda bahsedilen bu sorunlardan dolayı hatasız ve mükemmel bir analize ulaşmanın güçlüğü ortadadır.³⁰

Yukarıdaki farklılıkların yanında büyük veri bağlamında verilerin toplanması ve analiz edilmesi çok geniş bir ağ ve teknik alt yapı gerektirdiğinden bu alanda bilgi üretecek kurumların da bu ağa ve teknik imkanlara sahip olması gerkeir. Bu da günümüzde sadece internet dünyasında Amazon, Facebook, Google, Twitter gibi devasa şirketler ve karteller için mümkündür. Eğer bir kurum ya da şirket bu alanda bilgi üretmeyi planlıyorsa bu büyük şirketlerle birlikte çalışmak zorunda kalacaktır. Bu da bilim dünyasında yeni bir tekelleşmeyi beraberinde getirecektir. Artık bir tıp fakültesinde küçük bir grupla araştırma yaparak bilgi üreten 'butik araştırmalar' eski önemini yitirecek ve tarihe karışacaktır. Bu da ilgili bilimsel kurumların güçlü bilgi oluşturması için muazzam kaynaklara sahip olmasını gerekli kılacaktır. Yani 'bol para' yoksa 'iyi bilim' de yok olacaktır.

Etik Boyut

Yukarıda bahsedilen büyük veri bağlamında bilginin oluşumundaki temel değişiklikler ve sağlık alanındaki araştırma şekillerinin farklılaşması bir taraftan yeni ve daha iyi tedavi imkanlarının doğmasına yol açarken, bir taraftan da etik açıdan mevcut sorunların kompleksleşmesine ve aynı zamanda yeni soru ve sorunların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Yeni oluşan bu durumlarda farklı paydaşlar değişik karakterde olan ilişkiler içerisindedirler. Bütün bu gelişimlerin içerisinde direk olarak etkilenen hasta, büyük veri imkanlarının teşhis, tedavi veya hastalıkları önleme amacıyla kullanıldığı sağlık sistemi, araştırmaların yapıldığı ve verilerin bilgiye dönüştürüldüğü bilim dünyası ve verileri toplayan

teknik alt yapıyı sağlayan ve yöneten firmalar olmak üzere birçok paydaş bulunmaktadır.³¹ Bu paydaşlar birbiriyle olan ilişkilerinden dolayı birinin menfaatine olan bir durum diğerinin aleyhine olabilmektedir. Örneğin hastaya ait bazı bilgiler işverenin veya özel yaşam sigortalarının işine yarayabileceği gibi bu bilgilerin ait olduğu kişi bu durumdan zarar görebilir.

Büyük verinin sağlık alanında kullanılmasıyla ortaya çıkan etik açıdan anlamlı olan sorun alanlarından belki de en önemlisi kişinin sağlığıyla ilgili verilerinin dijital ortama aktarılmasından sonra bunların korunması ve kişinin tasarrufu ve rızası dahilinde kullanılmasıdır.³² Bu durum sağlık hizmetlerinden istifade eden herkes için geçerli olduğuna göre büyük veri kullanımı ile ilgili yeterli bilgi düzeyi ve hassasiyette olmayan insanlar için ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Dolayısıyla bu alanda ilk karşımıza çıkan problem her yetişkin insanın bu konuda gerektiği kadar ve doğru bir şekilde bilgilendirilmesidir.³³ Mesela okuma yazma bilmeyen yaşlı bir Anadolu kadını bu konularda nasıl bilgilendirilecektir? Bu bilgilendirmenin sağlık hizmetleri sırasında hastanın rızasının bilgilendirme olmadan hukuki olarak geçersiz olduğu ve etik açıdan sorunlu olduğu göz önüne alınırsa ne kadar önemli olduğu anlaşılır. Bu bilgilendirme elbette sadece teknik ve formalite düzeyine indirgenmemelidir. Burada bilgilerin nerede ve nasıl kullanılacağı konusunda da açıklamalar yapmak gerekmektedir.

Bütün bu karmaşık prosedürler göz önüne alındığında sağlık hizmetlerinde çalışan her hekimin bu konuda bilgi sahibi olması, karşısındaki hastaya bunları anlatması, kendisine tanınan süre içerisinde neredeyse imkansızdır. Bu görevi başka makam ve kuruluşlara tevdi etmekte yine kendi içerisinde başka sorunlar içermektedir. Bunların başında teşhis ve tedavi ile ilgili konuların hekim olmayan kişiler yada kurumlar tarafından üstlenilmesi gelmektedir.

Büyük verinin sağlık alanında yaygın olarak kullanılmasında diğer bir sorun bu verilerin ve bilgilerin hasta veya kişi mahremiyeti bağlamında korunmasıdır.³⁴ Bilindiği gibi sağlık hizmetleri sırasında hekimin hastası ile olan ilişkisi özel olma duru-

mundadır ve dolayısıyla hem hukuki olarak hemde etik açıdan hekim sır saklama mükellefiyetindedir. Ancak büyük veri geniş alanlarda kullanıldığında bu mükellefiyetin gerçekleştirilmesi zorlaşmaktadır. Bu konudaki klasik problemlerden birisi kişinin sağlıkla ilgili bilgilerine başkaları tarafından ulaşılarak kişinin aleyhinde bir takım sonuçları doğurmasıdır. Mesela bu bilgilerin özel sağlık sigortaları ya da yaşam sigortaları tarafından bilinmesi ödeyeceği sigorta primlerinin yükselmesine yol açabilir. Bu bilgilerin izinsiz ve kontrolsüz bir şekilde internet ortamında, mesela sosyal medyada hızla yayılması yine o kişi için bilginin türüne göre ciddi ayrımcılığa, damgalanmaya ya da dışlanmaya yol açabilir. Bunlar için klasik örnek cinsel yollarla bulaşan hastalıkların ya da özel muayene ve test sonuçlarının sanal ortamda bulunması ve izinsiz kullanılmasıdır. Bu duruma vahim bir örnek olarak bir Alman kadın doğum uzmanının jinekolojik muayeneleri sırasında hastalarından izinsiz olarak 2008 yılından 2011 yılına kadar çekmiş olduğu 10.000'in üzerinde mahrem fotoğraf örnek olarak verilebilir. Bu durumun tespit edilmesinden sonraki mahkeme sürecinde doktor üç buçuk yıl hapis cezası almıştır. Her ne kadar resimler internet ortamında paylaşılmamış olsa dahi bu fotoğrafların dijital olması onları her an internette paylaşılabilir hale getirmektedir.³⁵ Burada bu ve benzeri davranışların hukuka aykırı olması sorunu basitleştirmemekte, tam tersine çok basit teknik imkanlarla gerçekleştirilebilir olması yasak olmasına rağmen bu konular üzerinde daha fazla durmamızı gerektirmektedir. Diğer taraftan hasta mahremiyetinin mevcut teknik imkanlarla bu derece kolay zedelenebilir olması yine hasta hekim ilişkileri açısından temel ilkelere olan güven konusunu da yeniden etraflıca ele almamızı gerektirmektedir.

Burada büyük veri ortamında klasik hasta hekim ilişkilerindeki mahremiyet kavramının da içeriğinin ve sınırlarının değişeceğinin altını çizmek gerekir. Önceden hastanın doktoru ile dört duvar arasında konuştukları ve muayene, teşhis ve tedavi sırasında söylenenler ve paylaşılanlar mahremiyete dahil olan ve korunması gereken bilgiye girerken,

artık sağlık hizmetleri sırasında bu kişi hakkında bilgisayara girilen her bilgi ve dijital veri mahremiyetle ilişkili hale gelmektedir. Yine bu kişinin iş hayatında ve özel hayatında kullandığı ve ürettiği bütün veriler şahısla ve dolayısıyla sağlığıyla ilişkilendirilebilir hale gelmektedir. O kişi artık sanal dünyada nerede olursa olsun X hastalığı olan bir veri üreticisidir. Bu verileri üreten şahıs artık herhangi bir aleti kullandığında 'büyük veri kosmosunda' pratik ve teknik olarak izlenilebilecek dijital ayak izleri ve parmak izleri bırakmaktadır. Hipokrat yemininde de yer alan hastanın sırlarını saklama mükellefiyeti artık hiçbir hekimin ne kadar isterse istesin bütün gayretlerine rağmen bireysel olarak yerine getirme konusunda garanti veremeyeceği bir durumdur.

Gerek tedavi hizmetlerinde gerekse klinik araştırmalarda verinin anonimleştirilmesi mahremiyetle ilgili sorunlara bir çözüm olarak teklif edilmektedir. Her ne kadar anonimleştirme birtakım faydalar sağlasa da kendi içerisinde paradokslar içermektedir. Bir kişinin verileri kimlik bilgilerinden bağımsız olarak işlendiğinde de o verilerin kime ait olduğunun tespiti büyük verinin sunduğu imkanlarla kolaylaşmıştır. Bu bağlamda kusursuz anonimleştirme uygulanması zor bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bahsedilen sorun alanları yanında büyük verinin sağlık alanında kullanılmasının mevcut teknik faydaları yanında elbette başka yararlı olduğu konular olacaktır. Mesela daha fazla bilginin daha hızlı bir zaman içerisinde toplanıp veri tabanını genişleterek daha kesin ve kanıta dayalı bilgi oluşturulabilir. Bu da şu ana kadar sağlık ve tıp alanında bildiklerimizi arttırma veya mevcut yanlış olan bilgileri daha çabuk tashih imkanı sağlar.

Kişiselleştirilmiş Tıp (*individualized medicine*) alanına daha önceki zamanlardan çok daha fazla veri ve bilgi aktararak bu alanın hızlı bir şekilde gelişmesi sağlanabilir. Burada işte bu olumlu gelişmelere bu verilerin üreticisi durumunda olan bireylere belli sorumluluklar düşmektedir. Bu kişiler üretmiş olduğu verileri paylaşarak, bu verilerin belli alanlarda kullanılmasına izin vererek bu konulardaki

gelişmelere katkıda bulunmuş olurlar. Bu bağlamda klasik kan/organ bağışi yerine artık 'dijital veri bağışi'ndan, dijital bağışçılardan bahsetmemiz mümkün olacaktır.

Burada ahlaki olarak tıbbın gelişmesine katkıda bulunma mesuliyeti karşımıza çıkmaktadır. Takdir edilir ki bu alandaki bağışların çok ve cömertçe olması – ki istenen de budur – ancak insanların mahremiyet haklarına azami derecede riayet edilerek onlara bir güven oluşturmakla mümkündür. Diğer yandan bu konulardaki veri akışını yöneten resmi veya özel kurumlar ne kadar gayret ederse etsin bu bilgilerin teknik olarak ve illegal ulaşılabilir olması insanlarda haklı bir şüpheyi de beraberinde getirmektedir. Mesela bu konularda geçtiğimiz zamanlarda yaşanan negatif tecrübeler bu konudaki şüphe ve karamsarlığı haklı çıkarmaktadır. ABD'de bir kredi derecelendirme kuruluşu, 143 milyon ABD'li müşterisinin isim, soy isim, sosyal güvenlik numarası, adres, doğum tarihi, kimlik numarası, ehliyet belgesi verilerinin çalındığını duyurmuş olması bu alanlarda hataların ne kadar kolay gerçekleşebildiğini ve bunun ahlaki boyutunu gözler önüne sermesi açısından anlamlıdır.³⁶ Yine ABD'de bir sağlık şirketi 2014 yılında Çinli bilgisayar korsanlarının 4,5 milyon hasta verisini çaldığını duyurmuştur. Bunun üzerine FBI sağlık şirketlerine veri güvenliğine dair uyarı yayınlanmıştır.³⁷ Tarihin en büyük sağlık kayıtları hırsızlığı ise 2015 yılında yine ABD'de gerçekleşmiştir. Ülkenin ikinci en büyük sağlık sigorta şirketine ait 80 milyon müşterinin sağlık verileri çalınmıştır.³⁸

Bu kötü haberlere rağmen toplumun veri güvenliğine bakış açısını göstermesi açısından Vodafone'nun 8 Avrupa ülkesinde 8.256 kişiyle yaptığı çalışma önemli bilgiler sunmaktadır.³⁹ Çalışmada katılımcıların %53'ü sağlık ilişkili kayıtlarının başka insanlara faydalı olması durumunda anonimleşmeden dahi kullanımına rıza gösterdiği ifade edilmiştir. Yine aynı araştırmadan eğitim seviyesi düşük ve yaşlı insanların veri paylaşımında daha temkinli davrandığını öğreniyoruz.

Bütün bu yaşanan skandallara rağmen bu araştırmaya katılan insanlar kişisel sağlık verilerinin

güvenli olarak sağlık sistemlerinde korunduğunu düşünmektedirler. Duyulan güven düzeyi sıralamasında 1. sırada sağlık sistemleri yer almakta, sonrasında işverenler ve ardından bankaların veritabanları gelmektedir. İnsanlar verilerini paylaşmak konusunda en çok sigorta şirketlerine şüpheyle yaklaşmaktadırlar.

Yukarıda tartışılan büyük verinin giderek sağlık sisteminde daha fazla yer almasıyla ortaya çıkan etik sorunların çözümü için neler yapılmalıdır? Acaba bu yeni sorun alanları insan davranışlarını ve bazı durumları değerlendirirken kullandığımız klasik etik temel ilkelerin pratik hayata geleneksel bir şekilde uygulanması mümkün müdür? Uygulamalı Etik alanındaki bu soruların ötesinde acaba epistemolojik ve felsefi anlamda hangi sorunlar oluşmaktadır? Bu bağlamda bu konularla ilgili insanın özgürlüğü, özerkliği/otonomisi, mahremiyeti, sorumluluğu, adalet ve hakimiyet gibi temel normatif kavramları yeniden nasıl düşünmeliyiz ve yeni problemler bağlamında nasıl yeniden yorumlamalıyız?

İşte bu sorular çerçevesinde acaba hangi yeni normatif kavramların oluşması gerekir veya kadim kavramların nasıl yorumlanması gerekir diye sorulabilir. Alman Etik Konseyi 2017 yılında bu alanda yazılmış en şümüllü raporunda büyük verinin sağlık alanında kullanılmasında normatif bir kavram geliştirmiştir. Bu raporda 'Veri-Hakimiyeti' (Alm. *Datensouveränität*) kavramı büyük verinin getirmiş olduğu imkan ve risklerle sorumlu ve bilgili bir şekilde informatik bireysel özgürlüğün şekillenmesi (*informationelle Freiheitsgestaltung*) olarak tanımlanmakta ve bunu büyük veri dünyasında hem etik açıdan, hem de hukuki açıdan ulaşılabilecek bir hedef olarak görmektedir. Burada Informatik Bireysel Özgürlük büyük veri dünyasında kişinin verilerine sahip çıkabilmesi ve istediği gibi bu konuda bu verilere kimlerin ulaşabileceğine ve kullanabileceğine karar verebilme hakkını içerir.⁴⁰ Bu hakkın doğru kullanılmasıyla kişi değerler sistemi çerçevesinde mahremiyetini de koruma imkanına kavuşacaktır. Veri Hakimiyeti bu bağlamda sadece bahsedilen hakkı değil, aynı zamanda verilerin ürettiği ve sağlıklıyla ilgili yararlı bilgilerin üretildiği

alandaki kişinin sorumluluk ve görevlerini de kapsamaktadır. Yani üretmiş olduğu veriler gerçekten toplumun yararına kullanılması durumunda kişi bu verileri bilimin istifadesine sunma yükümlülüğünü de hissetmesi gerekir.^{41,42,43}

SONUÇ

Makalemizde büyük verinin sağlık alanında kullanılması sırasındaki temel özelliklerinin yanısıra bu alandaki şu anda ve ileride muhtemel kullanma şekillerine değindik. Yine bu uygulamalar sırasında farklı karakterlerde ortaya çıkacak olan epistemolojik ve etik alandaki sorunları tartıştık. Konuya genel olarak yaklaşıldığında bir taraftan yeni ve insanlık tarihinde görülmemiş imkanların ortaya çıktığını görüyoruz. Diğer taraftan ise yine sağlık alanında kısmen yeni, kısmen ise daha önceden mevcut olan epistemolojik ve etik sorunların daha karmaşıklaşmış şekliyle karşılaşıyoruz. Bu süreç içerisinde bilgi oluşum şekillerinin ve oluşan bilgilerin sağlık alanında kullanılma tarzlarının etik bağlamda temel normatif kavramları da etkilediğinin altını çizmek durumundayız. Bu temel kavramların başında insan özgürlüğü, insanın özerkliği/otonomisi, araştırma yapma özgürlüğü, hasta mahremiyeti ve sorumluluğu gelmektedir.

Yukarıda kısmen tarif ettiğimiz kadarıyla artık büyük verinin sağlık alanında kullanılıp kullanılmamasından ziyade "nasıl, hangi şartlarda ve hangi ahlaki çizgiler içerisinde kalarak kullanmalıyız" sorusunu sormak durumundayız. Bu soruların cevabı ise hem mikro düzeyde büyük verinin sağlık alanında uygulamalarını etik açıdan analiz etmek, hem de makro düzeyde bütün bu uygulamaların bizim insan anlayışı, insan özgürlüğü ve insan sorumluluğu kavramlarımız açısından ne anlama geldiğini sorgulamakla mümkündür.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- A.U, İ.İ.; Veri Toplama- A.U, İ.İ.; Veri Analizi/Yorumlama- A.U, İ.İ.; Yazı Taslağı- A.U, İ.İ.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.U, İ.İ.; Son Onay ve Sorumluluk- A.U, İ.İ.; Malzeme ve Teknik Destek- A.U, İ.İ.; Süpervizyon- A.U, İ.İ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- A.U, İ.İ.; Data Acquisition- A.U, İ.İ.; Data Analysis/Interpretation- A.U, İ.İ.; Drafting Manuscript- A.U, İ.İ.; Critical Revision of Manuscript- A.U, İ.İ.; Final Approval and Accountability- A.U, İ.İ.; Technical or Material Support- A.U, İ.İ.; Supervision- A.U, İ.İ.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

- Cox M., Ellsworth D. (1997); Application Controlled Demand Paging for Out-of-Core Visualization; Proceedings. Visualization '97 (Cat. No. 97CB36155).
- Mashey R. (1998); Big Data and the Next Wave of InfraStress Problems, Solutions, Opportunities; USENIX Annual Technical Conference, <http://bit.ly/2Y0nwPZ> (30.04.2019).
- Schwardmann U. (1993); Parallelization of a Multigrid Solver On The Ksr1; J-Supercomputer 10(3) S.4-12.
- World Economic Forum (2012); Big Data, Big Impact: New Possibilities for International Development, <http://bit.ly/2vA6qMl> (30.04.2019).
- Gantz J.; Reinsel D. (2010); The Digital Universe Decade – Are You Ready?; IDC, <http://bit.ly/2VzWj9b> (30.04.2019).
- Rotella P. (2012); Is Data The New Oil? , Forbes, <http://bit.ly/2V6Z6au> (30.04.2019).
- Merriam Webster Dictionary, “Datum” maddesi, <https://www.merriam-webster.com/dictionary/datum> (30.04.2019).
- Numanoğlu N., Eynehan M.E. (2016); Türkiye'nin küresel rekabetçiliği için bir gereklilik olarak sanayi 4.0; Tüsiad, İstanbul.
- Bayrakçı S. (2015); Sosyal Bilimlerdeki Akademik Çalışmalarda Büyük Veri Kullanımı; Yüksek Lisans Tezi; Marmara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Mauro A. , Greco M., Grimaldi M. (2014): What is Big Data? A Consensual Definition and a Review of Key Research Topics; 4th International Conference on Integrated Information, Madrid.
- Ffoulkes P. (2017): inside Bigdata Guide to Use of Big Data on an Industrial Scale Report; insideBIGDATA.
- Jacobson R. (2013): 2.5 quintillion bytes of data created every day. How does CPG & Retail manage it?, IBM Inc., <https://ibm.co/2vqNHTF> (30.04.2019).
- Reinsel D, Gantz J, Rydning J; Data Age 2025 The Evolution of Data to Life-Critical; IDC White Paper; 2017.
- Omnicores Agency (2019): Facebook by the Numbers: Stats, Demographics & Fun Facts, <https://www.omnicoreagency.com/facebook-statistics/> (30.04.2019).
- Smith C. (2013): Facebook Users Are Uploading 350 Million New Photos Each Day; Business Insider, <http://www.businessinsider.com/facebook-350-million-photos-each-day-2013-9?IR=T> Erişim Tarihi: (30.04.2019).
- Soderbery R. (2013): How Many Things Are Currently Connected To The “Internet of Things” (IoT)?, Forbes, <http://bit.ly/2GPFd91> (30.04.2019).
- Kitchin R.(2016): The ethics of smart cities and urban science. Philos Trans A Math Phys Eng Sci. 28;374(2083).
- IBM Inc. (2019): What is MapReduce?, <https://www.ibm.com/analytics/hadoop/mapreduce> (30.04.2019).
- D'Avolio L. (2016); Hype and Disappointment on the Road to Healthcare's Promised Land; BigData and Healthcare Analytics Forum, <http://bit.ly/2WenjRS> (30.04.2019).
- Schönberger M., Cukier K. (2013); Büyük Veri - Yaşama, Çalışma ve Düşünme Şeklimizi Dönüştürecek Bir Devrim; Çev. Banu Erol; Paloma; İstanbul.
- Uçar A. (2018); IBM Watson ile Sağlığa Arttırılmış bir Bakış; SD Platform; 46: 6-11.
- Chen H.Y., Chuang C.H., Yang Y.J., Wu T.P. (2011); Exploring the risk factors of preterm birth using data mining; Expert Systems with Applications 38: 5384–5387.

23. Twitter Blog (2014): Twitter #DataGrants selections, https://blog.twitter.com/engineering/en_us/a/2014/twitter-datagrants-selections.html (30.04.2019).
24. Vitality Inc. (2019): Britain's Healthiest Workplace (BHW) Privacy Policy, <https://www.vitality.co.uk/business/healthiest-workplace/faqs/> (30.04.2019).
25. NIH: About the 'All of Us' Research Program, <https://allofus.nih.gov/about/about-all-us-research-program> (30.04.2019).
26. Makary A., Daniel M. (2016): Medical error—the third leading cause of death in the US; *BMJ* 3;353:i2139.
27. Deutscher Ethikrat (2017): Big Data und Gesundheit – Datensouveränität als informationelle Freiheitsgestaltung, Berlin.
28. Karakaş M. (2016): Büyük Veri, Endüstriyel İnternet ve Sağlık Alanındaki Uygulamaları, İstanbul: BETİM.
29. Lipworth W., Mason P.H., Kerridge I., Ioannidis J.P.A. (2017): Ethics and Epistemology in Big Data Research. *J Bioeth Inq.* 14(4):489-500.
30. Lipworth W., Mason P.H., Kerridge I. (2017): Ethics and Epistemology of Big Data. *J Bioeth Inq.* 14(4):485-488.
31. Hand D.J. (2018): Aspects of Data Ethics in a Changing World: Where Are We Now? ; *Big Data;* 6(3):176-190.
32. Weichert T. (2014): Big Data, Gesundheit und der Datenschutz; *Datenschutz und Datensicherheit*, 38 (12), 831-838.
33. Fisher C.B., Layman D.M. (2018): Genomics, Big Data, and Broad Consent: a New Ethics Frontier for Prevention Science; *Prev Sci.* 19(7):871-879.
34. Polonetsky J.; Tene O. (2013): Privacy and Big data: Making Ends Meet; *Stanford Law Review*, 66(25).
35. Spiegel Online (2013), Frauenarzt muss ins Gefängnis, <http://bit.ly/2ULaDHj> (30.04.2019).
36. Equifax Inc. (2017); Equifax Announces Cybersecurity Incident Involving Consumer Information, <https://investor.equifax.com/news-and-events/news/2017/09-07-2017-213000628> (30.04.2019).
37. Humer C., Finkle J. (2014): Your medical record is worth more to hackers than your credit card, *Reuters News*, <https://reut.rs/2J3Z9g0> (30.04.2019).
38. McNeal G.S. (2015): Health Insurer Anthem Struck By Massive Data Breach, *Forbes*, <http://bit.ly/2VaKTtf> (30.04.2019).
39. Vodafone Institute for Society and Communication (2016); Big Data, A European Survey on the Opportunities and Risks of Data Analytics, <http://bit.ly/2W9QRa1> (30.04.2019).
40. Buchner, B. (2006): Informationelle Selbstbestimmung im Privatrecht. ; Tübingen.
41. Chadwick R., Berg K. (2001): Solidarity and equity: new ethical frameworks for genetic databases. *Nat Rev Genet.*, 2(4):318-321.
42. Townend D. (2018): Conclusion: harmonisation in genomic and health data sharing for research: an impossible dream? *Hum Genet.* 137(8):657-664.
43. Prainsack B.; Buyx A (2017): Solidarity in Biomedicine and Beyond. Cambridge.

1. GENEL BİLGİLER

- Dergilerin, uluslararası standartları göz önüne alarak, bir makalenin hazırlanması sırasında uyulması gereken ilkeleri belirlemeleri ve değerlendirmeye alacakları makalelerde bu kurallara uygunluğu kontrol etmeleri, bilimsel yayıncılık standartlarımızın yükseltilmesi açısından önem taşımaktadır.
- Bilimsel dergilere gönderilecek bir makalenin hazırlığı sırasında uyulması gereken, uluslararası tıp dergilerinin de kabul ettiği ve uyguladığı en önemli standartlar şu şekildedir:
- Yayımlanmak için gönderilen çalışmaların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir.
- Eğer makalede daha önce yayımlanmışsa; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin alınması ve bunun makalede belirtilmesi gerekir. Bu konudaki hukuki sorumluluk yazarlara aittir.
- Bilimsel toplantılarda sunulan yazılar, dipnot olarak belirtilmesi koşuluyla, değerlendirmeye alınır.
- Türkçe makalelerin yazımında Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya <http://www.tdk.org.tr> adresi, ayrıca Türk tıp derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır.

2. BİLİMSEL SORUMLULUK

- Gönderilen bilimsel yazıda, tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır.
- Dergi ile iletişim görevini yapan yazar, tüm yazarlar adına yazının son halinin sorumluluğunu taşır.

3. ETİK SORUMLULUK

- “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda “Hel-sinki Bildirgesi”, “İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu” ve “İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu”nda belirtilen esaslara ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın ilgili kanun ve yönetmeliklerine uygunluk ilkesini kabul eder. Bu tıp çalışmalarda yazarlardan, makalenin YÖNTEM bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “bilgilendirilmiş onam” (informed consent) aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- Çalışmada “hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarlardan, makalenin YÖNTEM bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve hayvan etik kurullarından onay aldıklarını belirtmelidirler.
- Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan “bilgilendirilmiş onam” (informed consent) alınmalıdır.
- Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin ol-

madığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) editöre sunum sayfasında belirtmelidirler.

- Makalede “etik kurul onayı” alınması gerekli ise; yazarlar, yazılı etik kurul izni / onayı aldıklarını “Yöntem” bölümünde “Araştırmanın Etik Yönü” alt başlığı altındaetik kurulundantarih ve..... sayı ile etik kurul onayı alınmıştır” şeklinde beyan etmelidir. “Sözlü etik onay alınmıştır” ifadesi kullanılmamalıdır.

4. YAYIN/TELİF HAKKI

- Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın/ telif hakları dergimize aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

5. YAZI TÜRLERİNE GÖRE YAZIM KURALLARI

- Derginin yayın dili Türkçedir.
- Her tür bilimsel yazı için, Word dosyası halinde ayrı ayrı “Editöre Sunum Sayfası” hazırlanmalı ve dergiye başvuru esnasında ayrı bir dosya halinde gönderilmelidir.
- Her makale için yazarlar “Yazarlık / Yayın Hakkı Onay Formu” ve “Yazarların Araştırmaya Katkı Formu” nu, bilimsel yazılarını dergiye başvuru esnasında doldurup imzalayarak, yazıları ile birlikte dergiye göndermelidirler. Bu formlar İnternet sayfamızdan indirilebilir. Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunuldu ise yazının başlığında üst simge olarak rakamlarla belirtilmeli ve metnin ilk sayfasının sonunda toplantı adı, yer ve tarihi belirtilerek açıklama getirilmelidir. Araştırma bilim uzmanlığı ya da doktora tezinden oluşmuş ise başlıkta üst simge olarak rakamlarla belirtilmeli ve metnin ilk sayfası sonunda üst simge olarak rakamlarla belirtilmeli ve enstitü, yıl, yüksek lisans veya doktora tezi olduğu açıklanmalıdır.
- Dergilere yayımlanmak üzere gönderilecek yazıların türlerine göre yazım kuralları aşağıda tanımlanmıştır.

5.1. ORJİNAL ARAŞTIRMA MAKALESİ

- Yazılar Microsoft Word® belgesi olarak hazırlanmalı ve 1,5 aralıklı, 12 punto, iki yana yaslı ve “Times New Roman” karakteri kullanılarak yazılmalıdır. Sayfanın alt ve sağ yanında 3 cm'lik, üst ve sol yanından 4 cm'lik boşluk bırakılmalıdır. Sayfa sayısı en fazla 12 olmalı ve sayfa numaraları sayfanın sol alt köşesine yerleştirilmelidir.
- “Editöre sunum sayfası” ayrı bir dosya olarak yer almalı ve bu sayfada gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir ayrıca bu husus eğer varsa çıkar çatışması (conflict of interest) metnin sonunda belirtilmelidir. Kapak sayfası ise yazının ana metninden önceki ilk sayfadır. Türkçe ve İngilizce olarak alt alta olacak şekilde yazının uzun başlığı ve 40 karakteri geçmeyen (boşluklar dahil) kısa başlığı, yazar bilgileri ve sorumlu yazar bilgilerinden oluşur.

SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR DERGİSİ YAZIM KURALLARI

- Yazarlara, izin alınan etik kurullara ve kurumlarına ait bilgiler yazının ana metninde yer almamalıdır. YÖNTEM bölümünde bu ibareler XXXXXXXX şeklinde yazılmalıdır.
- Yazıya ait ana metnin ilk sayfada çalışmanın uzun başlığı Türkçe ve İngilizce olarak yer almalı, başlık büyük harflerle yazılmalı ve sayfanın geri kalan kısmı boş bırakılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır.
- Daha sonra önce “ÖZET” bölümü yazılmalıdır. Bu bölüm en fazla 200 kelimedenden oluşmalıdır. Kapak sayfasından sonra yer alan ilk sayfaya Türkçe ÖZET, ikinci sayfaya İngilizce ABSTRACT yazılmalıdır. Bu sayfalar da ayrı bir sayfa olmalı ve anahtar kelimelerden başka yazı bölümü içermemelidir.
- ÖZET veya ABSTRACT yapılandırılmış olmalıdır. Yapılanırılmış ÖZET (ABSTRACT) bölümünde

“Amaç (Aim),”

“Yöntem (Methods),”

“Bulgular (Results),”

“Sonuç (Conclusion)”

olmak üzere dört alt başlık yer almalıdır. ÖZET’de paragraflar içeriden başlanmalıdır.

- ÖZET bölümünün altına yazılacak anahtar kelime sayısı en az üç en fazla beş olmalı, Türkçe ve İngilizce özetin sonunda yer almalıdır. Kelimeler birbirlerinden virgül (.) ile ayrılmalıdır. Örneğin; “Anahtar Sözcükler: Kelime 1, kelime 2, kelime 3...” İngilizce anahtar sözcükler “Medical Subject Headings (MESH)” ile uygun olarak verilmelidir. Anahtar kelime seçimi için, izleyen bağlantı tıklanarak açılan sayfada, ilgili konuya ait uygun kelime girilerek anahtar sözcüklere ulaşılabilir (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Türkçe anahtar sözcükler Türkiye Bilim Terimleri’ne (TBT) uygun olarak verilmelidir (<http://www.bilimterimleri.com>).
- ÖZET ve ABSTRACT bölümünden sonra yeni bir sayfa GİRİŞ bölümü ile başlamalıdır. Yazıda GİRİŞ, YÖNTEM, BULGULAR, TARTIŞMA, SONUÇ ve ÖNERİLER, gerekli ise TEŞEKKÜR ve KAYNAKLAR ana bölümleri yer almalıdır. Ana bölümlerin başlığı büyük harflerle ve bold olarak yazılmalıdır. Ana başlıklar sola yaslı olmalıdır.
- GİRİŞ bölümünün son paragrafı çalışmanın amacını açıklamalıdır.
- Kaynaklar metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra “Üst Simge” olarak belirtilmelidir.Örneğin; 1. veya 1,2. veya 1-3. gibi.
- Yazıda yer alan tüm alt başlıkların sadece ilk harfi büyük olmalı ve italik yazılmalıdır.
- ŞEKİL, RESİM, TABLO VE GRAFİKLER: Şekil, resim, tablo ve grafikler hem metin içinde yer almalı hem de ayrı dosyalar olarak eklenmelidir. Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (pixel boyutu en az 600×600 ve 300 dpi çözünürlükte taranarak) gönderilmelidir. Şekil, Resim,

Tablo ve Grafik yazılarının ilk harfi büyük olmalı ve bold yazılmalıdır. Tablo yazıları ilgili tablonun üzerinde, şekil yazıları ise ilgili şeklin altında yer almalıdır.

- Tablo ve şekiller metin içerisinde nerede geçiyor ise o bölümde ilgili cümlenin sonuna parantez içinde Tablo 1. veya Şekil 1. gibi yazılmalıdır. İlgili tablo ve şekiller hem metin içinde ilgili yerine yerleştirilmeli hem de başlıklarıyla birlikte her birisi bir sayfada olacak şekilde ayrı ayrı dosyalar olarak sisteme yüklenmelidir. Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.
- Çalışma nicel/nitel analiz içeriyorsa YÖNTEM bölümü Araştırmanın Tipi, Araştırmanın Evreni ve Örneklemi, Veri Toplama Araçları ve Verilerin Toplanması alt başlıklarını içermelidir. Çalışma etik kurul kararını gerektiriyorsa Araştırmanın Etik Yönü alt başlığı ile devam edilmelidir. Çalışmada veri analizi yapılmış ise YÖNTEM bölümünün son alt başlığı olarak “Verilerin Değerlendirilmesi” başlığı tanımlanmalı ve bu bölüme hangi amaç için hangi istatistiksel yöntemlerin kullanıldığı ve ilgili paket programlar yazılmalıdır.
- Bulgular bölümünde yöntem adları verilmemelidir.
- Çalışmada TEŞEKKÜR bölümü gerekli ise bu bölümde, çıkar çatışması/çakışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım belirtilmelidir.
- KAYNAKLAR bölümü aşağıda belirtilen kurallara uygun olarak yazılmalıdır.

5.2. DERLEME TÜRÜ YAZILAR

- Başlık sayfası, Türkçe ve İngilizce özet (abstract), metin ve kaynaklar bölümlerini içermelidir. Metin amaç çerçevesinde bir yapıyı içermeli, sonuç ve öneriler bölümleriyle tamamlanmalıdır. Araştırma ve derleme yazılarında, kısaltma yapılmış ise ilk kullanımda uzun şekli yazılmalı ve hemen yanında kısaltılmış şekli parantez içinde gösterilmelidir. Daha sonra metinde kısaltılmış şekli kullanılmalıdır.

KAYNAK YAZIM KURALLARI

- Dergilerin atf sayılarının sağlıklı olarak tespit edilebilmesi, kaynakların düzgün yazılmasıyla doğrudan ilişkilidir. Dergiye başvuru sırasında kaynakların ayrıştırılması, atıflar açısından büyük önem taşımaktadır. Kullanılan tüm kaynaklar metnin sonunda ayrı bir bölüm halinde yazar soyadlarına göre alfabetik olarak numaralandırılarak verilmelidir. Beş yazara kadar tüm yazarların adı yazılmalı, beşten fazla yazar varsa birinci yazardan sonra “ve ark.” (et al.) ifadesi kullanılmalıdır. Kaynak yazımı ile ilgili örnekler aşağıda verilmiştir.

ÖRNEK FORMATLAR

- a. Kitap ise; Gordon I. (2004): Reproductive Technologies in Farm Animals, Oxfordshire: CABI Publishing.
- b. Kitap bölümü ise; Hudson F.B., Hawcroft J. (1973): Duration of treatment in phenylketonuria. In: Seakins J, Saunders R, editors. Treatment of inborn errors of metabolism, London: Churchill Livingstone, 51-56.
- c. Editörlü bir kitap ise; Holst P.A. (1986): Vaginal Cytology in the Bitch. In: Morrow, D.A. (Ed.). Current Therapy in Theriogenology, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 457-462.
- d. Çeviri kitap ise; Kramer K., Stock M., Writer M. (1993): Klinik Muayene Tanı ve Tedavi Klavuzu: Osteoporozda Tanı Yöntemleri, Çeviren: Ü. Ünlü, 2. Basım, Yüce Yayınları, İstanbul.
- e. Yazar adı olmayan kurum yayını ise; Türk Standartları Enstitüsü (TSE) (1974): Adlandırma İlkeleri, Ankara.
- f. Dergide yayınlanan makale ise; Burrow M.F., Tagami J., Negishi T. (1994): Early tensile bone strengths of several enamel and dentin bonding systems, Journal of Dentist Research, 74(2): 522-528.
- g. Kongre/Sempozyum bildirisi ise; Kongre bildirileri kitap haline getirilmiş ise; Kayır A. (1986): Tek ve kardeşli ergenlerde şahsiyet yapısı, XXI. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Kitabı, Mimeray Ofset, İstanbul, 546-552.
- h. Kongre bildirileri kitap haline getirilmemiş ise; Kanan N. (2001): Ağrı Yönetimi, XIV. Ulusal Kanser Kongresi, 30 Nisan- 04 Mayıs, İstanbul.
- i. Tez ise; Aktaş E. (2012): Çalışan Çocuklarda Deri ile İlgili Sorunlar ve İlişkili faktörler. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- j. İnternet kaynağı ise; Hiro D. (1998): Politics Lebanon: Lebanese voting again. IPS World News, 17-25, <http://www.oneworld.org/ips2> (10.02.2000).
- k. Bir yazarın aynı yılda yayınlanmış birden fazla yayını kullandı ise;

Ferrans C. E., Powers M.S. (1985a): Quality of life index: Development and psychometric properties, Advances in Nursing Science, 8(1): 15-24.

Ferrans C. E., Powers M. S. (1985b): Psychometric assesment of the quality of life index, Research in Nursing and Health, 15: 26-36.

6. GENEL AÇIKLAMALAR

Medical Subject Headings (MeSH) nedir?

- Uluslararası başlıca makale tarama dizinleri ve veri tabanlarında, makalelerin sınıflandırılması için kullanılmakta olan, tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan

ve sürekli güncellenen, İngilizce makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği, geniş bir tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

- Türkiye Bilim Terimleri (TBT) nedir?
- Ulusal düzeyde tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan, şimdilik 186.000 tıbbi-biyolojik terim içeren ve sürekli güncellenen, Türkçe makalelerin anahtar sözcüklerinin seçilebileceği tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Anahtar Sözcükler Neden MeSH ya da TBT Arasından Seçilmelidir?

- MeSH ve TBT terimleri, ana başlıklar ve alt başlıklardan oluşan, birbiri ile ilişkilendirilmiş hiyerarşik bir yapı ile kodlanmışlardır
- Böylece tek bir terim ile yapılan aramada, ana başlıklar yanında terimin ilişkilendirildiği tüm alt başlıklar da otomatik olarak aramaya dahil edilir.
- Aynı terim, birden çok terminoloji ile tanımlanmış olduğundan, araştırmacının az veriyle, kolay ve hızlı bir şekilde mümkün olduğunca çok makaleye ulaşabilmesini sağlar.

KISALTMALAR

- Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmeli ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" (Scientific style and format: the CBE manual for authors, editors, and publishers) kaynağına başvurulabilir.

7. YAZININ GÖNDERİM AŞAMASINDA DİKKAT

EDİLECEK NOKTALAR

- Yazılar; derginin e-mail adresine (sabiad@istanbul.edu.tr) online olarak ya da 3 kopya halinde ve CD'ye son şekli ile kayıt edilmiş olarak yazışma adresine gönderilebilir. Yazarın / yazarların dergi web sitesinde yer alan "Yazarlık / Yayın Hakkı Onay Formu" ve "Yazarların Araştırmaya Katkı Formu"nu imzalayarak yazı ile birlikte göndermeleri gerekmektedir. Dergi sistemine başvururken, editöre sunum sayfası, yazının ana metni, Yazarlık / Yayın Hakkı Onay Formu, Yazarların Araştırmaya Katkı Formu ve varsa resim veya şekilleri ayrı dosyalar halinde yüklemelidir. Yazarlar, ünvanlarını ve güncel iletişim bilgilerini (adres, e-posta, telefon, faks) Editöre Sunum sayfasında bildirmelidirler. Editörler, hakemleri seçme hakkını korur ve hakemler her türlü eleştiriyi yapma hakkına sahiptir.

